

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 169

**L'OSTEOMALACIE
DES ANTI-CONVULSIVANTS**

(A propos de 2 observations personnelles)

Travail de la Clinique de Rhumatologie
(Professeur G. VIGNON et Professeur Agrégé P. MEUNIER)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 14 Mai 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thérèse GRANGE

née le 26 Mars 1948

au PUY (Haute-Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 169

**L'OSTEOMALACIE
DES ANTI-CONVULSIVANTS**

(A propos de 2 observations personnelles)

Travail de la Clinique de Rhumatologie
(Professeur G. VIGNON et Professeur Agrégé P. MEUNIER)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 Mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thérèse GRANGE

née le 26 Mars 1948

au PUY (Haute-Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. A. SUD-OUEST

Année 1976-1977

L'OSTEOMALACIE

DES ANTI-CONVULSIVANTS

(A propos de 2 observations personnelles)

Travail de la Clinique de Neurologie

Pratiqué par le Docteur R. VIGNON, Agé de 30 ans



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 mai 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Thèses GRATISE

et à la vente

au prix de 200 F

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur G. VIGNON

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. GILLY
Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER
Monsieur le Professeur Agrégé P. QUENEAU

A la mémoire de mon père

A ma mère

A mes soeurs

Aux miens et à mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Il a bien voulu nous recevoir dans son service et nous permettre de bénéficier de la richesse et de la clarté de son enseignement.

Il nous a confié le sujet de ce travail.

Nous le remercions de la bienveillance qu'il a toujours manifestée à notre égard.

Qu'il soit assuré de notre très vive reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur R. GILLY

Nous avons conservé de notre passage dans son service, le souvenir d'un excellent enseignement et d'une ambiance très chaleureuse.

Nous le remercions très vivement d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER

Qu'il veuille bien accepter nos sentiments reconnaissants pour la disponibilité dont il a fait preuve à notre égard.

Nous avons éprouvé une impression profonde devant ses dons de clinicien et de chercheur.

Monsieur le Professeur Agrégé P. QUENEAU

Nous avons toujours été frappés par les nuances de son intelligence et la curiosité de son esprit.

Nous l'assurons de notre considération et le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Docteur A. TOURNIAIRE (*Hôpital St. Joseph*)

Monsieur le Docteur P. COLSON (*Hôpital St. Luc*)

Monsieur le Docteur M. GANGOLPHE (*Hôpital St. Luc*)

Monsieur le Docteur J. ARCHIMBAUD (*Hôpital St. Luc*)

Monsieur le Professeur M. LATARJET

Monsieur le Professeur G. BRAILLON

Monsieur le Professeur A. VACHON

Monsieur le Professeur Agrégé R. TETE

A Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

A Monsieur le Professeur Agrégé M. BOUVIER

A Monsieur le Docteur J. CHAUVIRE

P L A N

I N T R O D U C T I O N

I L'OSTEOMALACIE

Définition

Historique

Etude du syndrome ostéomalacique clinique, radiologique et anatomique

Rappel sur le métabolisme de la vitamine D

Etiologies des ostéomalacies :

- Ostéomalacie vitamino-dépendante,
- Ostéomalacie non vitamino-dépendante.

I I LES OBSERVATIONS CLINIQUES

III CLASSIFICATION DES ANTI-CONVULSIVANTS

IV L'OSTEOMALACIE DES ANTI-CONVULSIVANTS

Etude clinique et biologique

Circonstances d'apparition

Pathogénie

Incidence thérapeutique

Conclusions

I N T R O D U C T I O N

A propos de deux observations cliniques recueillies dans le service du Pr. VIGNON, concernant deux malades atteints d'ostéomalacie, et traités au long cours par les anti-convulsivants, nous nous proposons :

- 1 — de rappeler quelques notions essentielles sur l'ostéomalacie et de montrer comment les connaissances nouvelles sur le métabolisme de la vitamine D ont permis une approche pathogénique des différentes causes de cette affection ; nous tenterons dans ce cadre de situer l'ostéomalacie des anti-convulsivants,
- 2 — d'étudier par la clinique, la biologie et la pathogénie l'ostéomalacie survenant au cours des traitements par les anti-convulsivants.



I. L'OSTÉOMALACIE

DEFINITION

Le mot ostéomalacie signifie os mou.

C'est à partir du XVIII^{ème} siècle que ce terme a été appliqué à une affection qui provoquait un ramolissement osseux et des déformations du squelette.

Actuellement, le terme d'ostéomalacie désigne une ostéopathie généralisée de l'adulte caractérisée par un défaut de minéralisation de la substance pré-osseuse avec accumulation et augmentation de la quantité du tissu ostéoïde.

L'ostéomalacie relève soit d'une carence soit d'une inefficacité de la vitamine D.

Les critères de définition de l'ostéomalacie se sont modifiés parallèlement à une meilleure connaissance physio-pathologique de cette affection. Autrefois, caractérisée par son tableau clinique et anatomo-pathologique, elle est aujourd'hui individualisée par des critères histo-dynamiques.

HISTORIQUE

DESCRIPTION DE LA MALADIE :

- 1 – Les premières descriptions sont très anciennes. Un cas observé au V^{ème} siècle au temps de MAHOMET, est rapporté par les physiciens arabes. C'est seulement, à partir du XVIII^{ème} siècle que l'on emploie le terme d'ostéomalacie.

En 1783, STEIN décrit l'ostéomalacie puerpérale avec ses déformations pelviennes survenant chez les femmes multipares.

Dès 1772, LEVACHER de la FEUTRIE compare l'ostéomalacie au rachitisme de l'adulte.

- 2 – Les premières descriptions anatomiques faisant mention de bordures ostéoides qui ne se calcifient pas sont dûes à POMMER 1885.
- 3 – Ensuite, VON RECKLIWGHAUSEN, CONHEIN, SCHMORL, LOOSER confirment l'identité sur le plan histologique entre l'ostéomalacie et le rachitisme.
- 4 – La connaissance des aspects radiologiques de l'ostéomalacie est dûe à LOOSER qui, en 1920, montre l'existence de pseudo-fractures. D'autres descriptions sont faites aux ETATS-UNIS par MILKMANN de 1930 à 1934 et en FRANCE par DEBRAY en 1933.

APPROCHE NOSOLOGIQUE DE LA MALADIE :

1 – *Au XIX siècle deux tendances s'opposent :*

- L'ostéomalacie est considérée comme le rachitisme de l'adulte, par SCHUTTE 1825 qui remarque l'action curatrice de l'huile de foie de morue. POMMER concourt à affirmer l'identité de deux affections sur le plan anatomopathologique. Cette conception uniciste est reprise par TROUSSEAU et LASEGUE. ERDHEIM et JESSERER, en 1912, réunissent ostéomalacie et rachitisme dans le cadre de l'ostéopathie calciprive. Ils pensent que l'ostéomalacie "n'est pas caractérisée par un appauvrissement en calcium de l'os" mais par "le fait que le tissu néoformé ne se calcifie pas".
- A l'opposé, certains auteurs élargissent le concept de "ramolissement osseux" pour y inclure à côté de l'ostéomalacie des affections très différentes, telles que la Maladie de Paget, le Myélome ou le Carcinome osseux. En 1853, WIRCHOW oppose rachitisme et ostéomalacie. Il pense que dans l'ostéomalacie, l'os se vide de son contenu minéral. Il élabore la théorie de "l'halistère" ou substance vidante. MOERS, MUCK, WEBER pensent que cette substance peut être l'acide lactique.

- 2 – Enfin, en ce qui concerne une période très proche, ce n'est que depuis l'emploi des méthodes quantitatives et dynamiques en histologie osseuse que l'on peut distinguer l'ostéomalacie des états d'hyper-ostéoidose qui existent dans d'autres affections : Maladie de Paget, Myélome, hyper-parathyroïdie, hyperthyroïdie.

CONNAISSANCE ETIOLOGIQUE DE LA MALADIE

La cause de l'ostéomalacie reste longtemps mystérieuse.
Au XIX ème siècle de nombreuses hypothèses sont émises.

- 1 – On soupçonne surtout une cause endocrinienne : FOCHIER en 1879 puis FEHLING pensent à une cause ovarienne et prétendent guérir l'ostéomalacie par ovariectomie.

Toutes les glandes endocrines sont successivement incriminées :

la thyroïde par HOENNICK en 1905 , *parathyroïdes* par ERDHEIM en 1907 , *surrénale* par CRISTOFOLETTI en 1911 , *hypophyse* par BAB en 1911 , *thymus* par SCIPIADES en 1924.

CRUSCHEMANN et NAEGELI attribuent une cause endocrinienne à l'ostéomalacie puerpérale.

- 2 – Une cause infectieuse est proposée en 1910 par ARCANGELI.

- 3 – La nature carentielle de l'ostéomalacie est suspectée dès 1870 par CHARCOT. En 1905, COLDTHWAIT PAINTER - OSGOOD - MAC CRUDEN à BOSTON montrent par des bilans calciques que l'ovariectomie est sans effet sur l'ostéomalacie et songent à une cause carentielle.

Cette idée est reprise en Allemagne et en Autriche où des ostéopathies de carence sont décrites. Il faut cependant, attendre en 1914 les travaux de MELLAMBY, en 1921 les travaux de MAC COLLUM, PARK, SIMMONS et PAPPENHEIMER pour que soit reproduit expérimentalement un rachitisme et que soit isolée la vitamine D.

Le mécanisme d'action de la vitamine D est en partie élucidé entre 1925 et 1940 par les travaux de la Peiping Union Médical School (CHU – LIU – YU – HSU – CHENG et CHAO).

Ils démontrent le rôle de l'hypovitaminose D, l'action curatrice de la vitamine D ou de l'exposition aux rayons ultra-violets.

Depuis, la connaissance de l'ostéomalacie évolue parallèlement à celle de la vitamine D.

Des progrès sont réalisés grâce à l'emploi des isotopes radio-actifs : CALCIUM 45 puis vitamine D tritiée.

Ainsi, sont mentionnées de nombreuses affections digestives susceptibles de créer un état de carence secondaire en vitamine D.

A partir de 1947, MAC CANCE décrit des rachitismes vitamino-résistants.

Puis, ALBRIGHT, BUTTLER, BLOOMER apportent les observations d'ostéomalacie par pertes urinaires excessives entrant dans le cadre des ostéodystrophies rénales.

LE SYNDROME CLINIQUE, RADIOLOGIQUE et ANATOMIQUE COMMUN A TOUTES LES OSTEOMALACIES

L'ostéomalacie se manifeste **cliniquement** par des douleurs avec impotence plus ou moins sévère. Elle se complique parfois de fractures. A un stade avancé de son évolution, elle peut entraîner des déformations.

- Les douleurs sont plus souvent de siège pelvien ou pelvi-crural. D'intensité vive, elles sont plus souvent calmées par le repos, aggravées par la position debout, la marche et la pression sur les os.
- Elles s'associent à une fatigabilité, à une démarche dandinante évoquant la myopathie ou une coxopathie bilatérale.
- A la longue peut s'installer une impotence sévère.
- Les fractures, en général situées au niveau du col fémoral, des côtes et des vertèbres se traduisent par une recrudescence de l'impotence et des douleurs.
- Les déformations sont le plus souvent des cyphoses et cypho-scolioses dorsales qui peuvent aboutir à une réduction de la taille. Dans certaines observations d'ostéomalacie des déformations importantes finissent par se constituer : *incurvation des membres, aplatissement du thorax à sa partie moyenne, saillie antérieure du sternum.*
- La tétanie est rare. Des signes de spasmophilie peuvent être observés.

L'ostéomalacie se révèle **radiologiquement** par une décalcification, des fissures des os et assez souvent par des déformations osseuses.

- La déminéralisation peut se traduire par une augmentation de la transparence osseuse ; ceci n'étant pas constant ; mais surtout, l'os prend un aspect flou, homogène avec disparition plus ou moins complète de la trame. Ces modifications osseuses sont diffuses.
- Constantes au bout d'un certain temps d'évolution, les fissures sont pratiquement spécifiques de l'ostéomalacie. Il existe une certaine coïncidence entre le siège des douleurs et la localisation de ces fissures. Situées le plus souvent sur les branches ilio et ischio-pubiennes, sur le col fémoral, le bord interne du fémur et l'arc postérieur des côtes, elles débutsent sous le périoste par une encoche assez large et s'effilent en direction du centre de la pièce osseuse. Il existe une condensation osseuse péri-fissuraire.

- Les déformations des corps vertébraux se manifestent en général par un tassement antérieur et moins souvent un aspect de vertèbres bi-concaves. Sur des radiographies du bassin, l'aspect de rétrécissement provient d'une protusion acétabulaire donnant au détroit supérieur une forme en "cœur de carte à jouer". Il peut exister une coxa-vara par inflexion des cols fémoraux.

Les signes anatomiques sont les plus précoces et les plus précis. Ils sont étudiés sur des fragments osseux prélevés par biopsie osseuse de l'aile iliaque au trocart de Bordier. La constatation de signes histologiques est dans presque tous les cas nécessaire pour confirmer un diagnostic d'ostéomalacie envisagée après l'examen clinique et radiologique. L'examen histologique a un triple aspect : *qualitatif, quantitatif, dynamique* (110).

****On peut décrire plusieurs éléments histologiques caractérisant l'os ostéomalacique.**

- 1 – Morphologiquement, l'augmentation du nombre et de l'épaisseur des bordures ostéoïdes constitue la lésion élémentaire. Les bordures ostéoïdes voisinent avec d'étroites bandes osseuses mal anastomosées. L'ostéoïde a des affinités tinctoriales différentes de l'os minéralisé.
Sur l'os décalcifié, il se colore en jaune-orangé ou rouge-orangé par hémateïne-phloxine-safran. Sur l'os calcifié, l'ostéoïde est plus facile à reconnaître. Les préparations sont colorées par le nitrate d'argent (VON KOSSA) ou la fuschine basique seule ou associée à d'autres colorants. Comme le tissu pré-osseux normal, le tissu ostéoïde a une structure lamellaire bien visible en lumière polarisée sur les coupes non décalcifiées.
- 2 – Dans l'ostéomalacie, on peut constater une disparition du front de calcification. Celui-ci se présente dans l'os normal comme une bande granuleuse colorée en bleu par le solochrome-cyanique.
- 3 – Les corticales sont souvent anfractueuses.
- 4 – Il existe des zones hypominéralisées au sein de l'os calcifié qui se présentent comme des halos périostéocytaires. Elles sont bien mises en évidence par la fuschine.
- 5 – L'hyper-ostéoblastose est un signe constant. Parmi les ostéoblastoses, il est impossible sur des constatations purement morphologiques de juger de l'activité de ces cellules. Il existe un nombre accru d'alignement d'ostéoblastes épais, riches en glycogène qui auraient une activité de protéino-synthèse plus basse que celle des ostéoblastes normaux.
- 6 – L'hyper-ostéoclastose est très fréquente dans l'ostéomalacie. Elle se traduit par un nombre accru de lacunes d'Howship encochant les bords des travées du tissu spongieux.

** Les méthodes quantitatives servent à évaluer avec précision un état d'hyperostéoidose accompagné le plus souvent d'hyperparathyroidisme. Elles comportent la mesure de plusieurs paramètres.

- 1 – La mesure de l'épaisseur des bordures est peu fidèle et peu sensible. Il existe une hyper-ostéoidose lorsque 50 % des bordures ostéoides mesurent plus de 20 microns d'épaisseur SISSONS (150) et lorsque, en lumière polarisée, elles présentent plus de 3 lamelles biréfringentes WOODS (173).
- 2 – La mesure du nombre des bordures est imprécise lorsqu'il s'agit d'os spongieux. Cette méthode est employée pour les mesures de l'os compact haversien.
- 3 – La mesure de l'étendue des surfaces occupées par le tissu ostéoides (O.S.) se fait à l'aide d'un oculaire intégrateur ZEISS II. Elle donne le pourcentage des surfaces trabéculaires présentant des liserés ostéoides. Sa valeur est très augmentée dans l'ostéomalacie ; elle est égale ou supérieure à 50 % (109).
- 4 – La mesure du volume ostéoides (O.V.) se fait par une technique identique à celle permettant la mesure du volume absolu osseux (A.V.T.B.) (14). Elle se fait à l'aide de l'oculaire intégrateur ZEISS I.
- 5 – La mesure du volume ostéoides peut être donnée en pourcentage du volume absolu osseux.
Ce dernier est normal dans l'ostéomalacie.

- 6 – L'indice d'épaisseur de l'ostéoides (Ø.I.) est égale à
$$\frac{\text{volume ostéoides}}{\text{surface ostéoides}} = \times 100$$

L'intérêt du calcul de cet indice est d'affirmer les états d'hyperostéoidose vraie et a été récemment mis en évidence par P. MEUNIER 1974 (112).

- 7 – La mesure de la résorption ostéoclasique permet de façon quantitative d'apprécier le nombre et l'étendue des foyers d'ostéoclasie. L'étendue des sites de résorption est exprimée en pourcentage des surfaces trabéculaires. Elle est mesurée sur l'os décalcifié. Sa valeur dans l'ostéomalacie est moyenne 10,7 %. Elle témoigne d'un état d'hyperparathyroidisme secondaire (33).
- 8 – Il n'y a pas d'élargissement des lacunes périostéocytaires (POL) car la vitamine D et ses métabolites semblent être nécessaires à l'action de la parathormone sur les ostéocytes (111).
Parmi ses paramètres sont habituellement mesurés : *les surfaces ostéoides, le volume ostéoides, la résorption ostéo-clasique, les lacunes périostéocytaires et l'indice d'épaisseur de l'ostéoides.*

** L'étude dynamique se fait également sur la biopsie osseuse quand celle-ci est précédée d'un double marquage par la tétracycline. Cet antibiotique se fixe au niveau de la ligne frontière dans la mesure où celle-ci est le siège d'une calcification active. Cette ligne est alors fluorescente en lumière de WOOD et apparait sous la forme d'un liseré indélébile signalant la position du front de calcification le jour du marquage (FROST) (52).

La vitesse de calcification (C.R.) peut donc être appréciée par la distance qui sépare deux lignes fluorescentes. Elle est normalement d'environ un micro par jour.

Dans l'ostéomalacie, le pourcentage des lignes frontières marquées est bas et surtout la vitesse de calcification est faible ; 3 à 50 fois moindre que l'os est normal.

L'étude dynamique permet de distinguer l'ostéomalacie d'autres ostéoses où existe une hyperostéoidose mais qui relève d'un mécanisme physiopathologique différent (maladie de Paget, ostéose hyperthyroïdienne).



LA VITAMINE D

Avant de citer les principales causes d'ostéomalacie, nous rappelons quelques aspects du métabolisme et des effets de la vitamine D. En effet, les travaux récents sur la vitamine D précisent son métabolisme et son mode d'action dans l'organisme. Ils permettent d'avancer des hypothèses pathogéniques pour certaines ostéomalacies.

Dans la connaissance de la vitamine D, on peut envisager 3 périodes ; (144, 137,49, 51, 72, 113, 135).

- 1 — Tout d'abord au XVIII ème siècle, on découvre l'effet anti-rachitique de certaines substances d'origine animale telle que l'huile de foie de morue dont l'usage est introduit en FRANCE par BRETONNEAU.
- 2 — De 1920 à 1940, sont réalisés : *l'isolement de la vitamine D (MAC COLLUM - 1925), la découverte de sa structure*. Des travaux ultérieurs précisent les sources de la vitamine D et ses effets dans l'organisme :

* On groupe sous le nom de vitamine D plusieurs substances liposolubles de structure stéroïde ayant une action vitaminique. Ces substances sont de structure voisine et comportent toute : un noyau phénantrénique commun avec présence de deux doubles liaisons entre les carbones C5 — C6 et C7 — C8 et une ouverture du noyau au niveau du cycle B entre les carbones C9 — C10. Cette ouverture du cycle est provoquée par l'irradiation ultra-violette. Par contre, la chaîne latérale branchée en C17 et comportant 8 ou 9 atomes de carbone est variable suivant la vitamine D considérée.

Les deux substances les plus importantes sont les vitamines D2 et D3.

La vitamine D3 au cholécalciférol est la véritable vitamine naturelle. Elle est synthétisée dans le derme sous l'effet des rayons ultra-violets à partir d'un précurseur le 7 déhydrocholestérol. Cette vitamine D3 est également présente dans certains aliments d'origine animale.

La vitamine D2 au Ergocalciférol est obtenue par l'irradiation d'un stéroïde végétal d'ergostérol.

On doit rapprocher du groupe des vitamines D, *le dihydrotachystérol ou AT 10 ou calcamine* qui a une formule voisine de la vitamine D ; son action est identique mais plus fortement hypercalcifiante et plus brève.

Les sources de la vitamine D sont d'une part, sa synthèse dans le derme sous l'influence des radiations ultra-violettes et d'autre part, l'apport alimentaire (certains aliments d'origine animale, surtout le foie des poissons : thon, morue, fletan).

L'absorption de la vitamine D a lieu dans la partie haute de l'intestin ; elle peut être étudiée à l'aide de la vitamine D2 tritiée (20 — 15) et nécessite une bonne absorption.

des grandes (23). La concentration d'urée dans le sérum est maximale au bout de 8 à 12 heures.

La concentration de créatinine dans le sang après le syndrome uréémique ou son disparition correspond à celle liée à une granulite ou serait une après 2 granulites ou une après 1 granulite selon BELSEY.

- * Les effets de la vitamine D peuvent être mis en évidence au niveau des 3 organes : intestin, os, rein.

On expose dans ce chapitre toutes les particularités rencontrées dans l'ostéomalacie humaine et expérimentale.

- La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium. Cet effet est étudié à l'aide de marqueurs radioactifs ou sur l'animal soigné (22 - 141). Cette action se produit avec un retard de quelques heures, environ 12 heures après une injection de vitamine D.

L'absorption du phosphore est également favorisée par la vitamine D. Ceci peut être une simple conséquence de l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium mais il peut s'agir d'un effet direct de la vitamine D sur l'absorption du phosphore.

- L'action de la vitamine D sur l'os et sur le cartilage est plus anciennement connue. En cas d'hypovitaminose, la minéralisation de la substance pré-osseuse est déficiente et il se forme des turquoises osseuses le long des travées osseuses. L'administration de la vitamine D entraîne une calcification rapide du tissu osseux avec apparition d'un front de calcification.

Cette action sur la minéralisation résulte de la modification de la calcémie et de la phosphorémie sous l'effet de la vitamine D mais encore la vitamine D a une action directe sur le tissu osseux. La présence de la vitamine D étant nécessaire même en petites doses pour faire apparaître un front de calcification (13). Un effet direct au niveau des ostéoblastes est mis en évidence par des études au microscope électronique (ALLY - 1975). Par contre à fortes doses, la vitamine D exerce la résorption osseuse (CARLSON - 1955) (22).

- L'action rénale de la vitamine D se manifeste tout d'abord par des modifications de la calcurie qui se font, semble-t-il, différemment suivant que le sujet est en état d'hypo ou d'hyper-vitaminose.

En cas d'une administration à fortes doses, si il existe un état hypervitaminosique la vitamine D entraîne une augmentation de la calcurie en même temps qu'une augmentation de la calcémie. Inversement, en cas d'hypovitaminose, les premiers jours de traitement, il existe une hypocalcémie avec hypocalcurie. On est donc tenté d'attribuer les variations de la calcurie aux modifications du taux de la calcémie.

En fait, la vitamine D a une action directe sur la résorption tubulaire. Elle est capable d'entraver la résorption tubulaire, par exemple, en cas d'hypoparathyroïdisme ou l'administration de la vitamine D entraîne une augmentation de la calcurie alors que la calcémie reste basse. De même, en cas

d'hypovitaminose, une hypocalciurie existe même si la calcémie reste normale (104). L'action de la vitamine D sur l'élimination urinaire des phosphates semble complexe et variable.

En cas de rachitisme, elle abaisse la phosphaturie

Chez l'animal hypoparathyroïdien, elle augmente la cléarence urinaire des phosphates (8 — 1).

L'hyper-aminoacidurie qui est observée au cours du rachitisme tient à une dépression de la réabsorption des acides aminés dans les tubes proximaux (77).

- La vitamine D a également une action musculaire qui peut expliquer l'hypotonie musculaire au cours du rachitisme. Elle favorise au niveau du muscle les phosphorilations avec augmentation de la synthèse d'A.T.P.

- 3 — Depuis 1950, les travaux sur la vitamine D tentent de préciser son métabolisme dans l'organisme et son mode d'action au niveau cellulaire.

Après administration de vitamine D, on ne constate ses effets, en particulier sur l'absorption intestinale du calcium qu'après un délai de 8 à 10 heures. On pense que ce délai est nécessaire pour la synthèse d'une protéine au niveau de la muqueuse intestinale sous l'effet de la vitamine D. L'existence de cette protéine servant au transport du calcium ou "calcium binding protéin" est mis en évidence par WASSERMAN et TAYLOR (169).

En fait, avant d'agir, la vitamine D soit subir un certain nombre de transformations métaboliques ; ceci explique que la vitamine D n'agit qu'après un temps de latence aussi long (8 — 10 heures).

* DE LUCA en 1969 (56) (57) montre que le cholécalciférol ou vitamine D₃ est transformé en une forme plus active le 25 hydroxycholécalciférol. Cette hydroxylation a lieu dans le foie.

L'enzyme responsable de cette hydroxylation est certainement localisé au niveau des microsomes comme les autres hydroxylases des stéroïdes (KUNTZMANN) (85).

L'activité de la 25 hydroxylase est "rétro-réglée" par la concentration plasmatique en 25 hydroxycholécalciférol.

* L'étude du métabolisme du 25 hydroxycholécalciférol révèle qu'après une injection, il disparaît rapidement dans le sang. Son transfert plasmatique est assuré par une protéine qui est identique à celle qui transporte la cholécalciférol. L'affinité de cette globuline vectrice étant beaucoup plus marquée pour le 25 hydroxycholécalciférol.

* Il apparaît au niveau des organes cibles des dérivés plus polaires en chromatographie donc plus hydroxylés (KODICECK et Coll. 1970) (82).

* Le 25 hydroxycholécalciférol subit une deuxième hydroxylation qui s'effectue dans le tissu rénal exclusivement (FRASER et KODICECK — 1970) (48).

DE LUCA en 1971 identifie le 1-25 dihydroxycholécalciférol synthétisé par le rein et ayant une action plus puissante sur le transfert intestinal du calcium (38). D'autres dérivés dihydroxylés sont également mis en évidence (18) : le 21-25 dihydroxycholécalciférol mais surtout le 24-25 dihydroxycholécalciférol dont l'effet est exclusivement osseux et le 25-26 dihydroxycholécalciférol dont l'action s'exerce au niveau de l'intestin.

- * La production rénale de dérivés dihydroxylés est soumise à une régulation.
- * La production de 1-25 dihydroxycholécalférol est abaissée par une élévation de la calcémie ce qui fait considérer la calcémie comme "un facteur endogène de régulation" NICOLAYSEN — (118 — 17).
La Parathormone augmente la synthèse de 1-25 dihydroxycholécalférol. L'animal parathyroïdectomisé ne synthétise pas de 1-25 dihydroxycholécalférol et l'administration de parathormone restaure cette synthèse (YOUNG) (175).
- * La régulation de la production de 24-25 dihydroxycholécalférol est moins bien connue. La synthèse augmenterait lors d'une élévation de la calcémie et diminuerait sous l'influence de la parathormone.
L'ergocalciférol ou vitamine D2 a le même métabolisme que le cholécalférol et ses dérivés hydroxylés ont les mêmes propriétés que celles de la vitamine D3.
- * L'action du 1-25 dihydroxycholécalférol sur les récepteurs est étudiée au niveau des cellules intestinales (122 — 69).
 - Nous avons déjà vu que sous l'effet de la vitamine D apparaît au niveau des cellules intestinales une protéine intervenant dans le transfert du calcium (169). La vitamine D semble bien contrôler une synthèse protéique puisque son activité est supprimée par l'administration d'actinomycine D (177). Il est prouvé que les dérivés dihydroxylés de la vitamine D se fixent sur le noyau des cellules intestinales (34) : sur la chromatine ou la membrane nucléaire. Ils agissent en démasquant l'activité d'une zone spécifique du DNA et en induisant la synthèse d'un RNA messenger servant de code pour la synthèse du système protéique de transport.
 - La vitamine D induit également par la synthèse d'une adénosine-triphosphatase calcium dépendante (107) (MELANCON et de LUCA).
 - NEVILLE et HOLDSWORTH (117) mettent en évidence que la vitamine D agit par l'intermédiaire de l'A.M.P. cyclique qui peut être considérée comme "un second messenger".
 - Pour HARRISON et HARRISON, la vitamine D agit par l'intermédiaire d'un adényl cyclase sur la production de pyrophosphate et de l'A.M.P. cyclique. L'A.M.P. cyclique peut avoir une action directe au niveau mitochondrial en augmentant le calcium ionisé dans les mitochondries (69).
 - Il est probable que les systèmes de transport du calcium, analogues à ceux de la cellule intestinale existent dans les cellules osseuses, tubulaires rénales et même au niveau des cellules cérébrales.
L'ensemble de ces travaux donnent donc une explication satisfaisante au délai d'action de la vitamine D. Ce délai étant la somme des temps dépensés pour l'absorption intestinale, pour les hydroxylations et pour la synthèse des systèmes de transfert du calcium au niveau des organes récepteurs.
 - Ces travaux font de la vitamine D plus une hormone qu'une vitamine (DE LUCA) (37).

- Sa structure stéroïde, son activation par hydroxylation avant d'agir sur les récepteurs, la rapproche des autres hormones stéroïdiennes.
- Le foie puis le rein se comportent vis à vis de la vitamine D comme une glande endocrine puisqu'il la transforme en métabolite actif. Ces transformations sont "régulées" par des mécanismes de feed back.
- Enfin, l'action de la vitamine D au niveau des récepteurs se fait par l'intermédiaire d'une synthèse protéique et avec l'A.M.P. cyclique comme "second . messenger".
- Le véritable facteur vitaminique est alors l'irradiation ultra-violette.
- Ces connaissances nouvelles permettent l'étude des troubles de l'hydroxylation comme une étiologie possible de certaines ostéomalacies et l'emploi du 25 hydroxycholécalférol pour leur traitement.



ETIOLOGIES DES OSTEOMALACIES

Les ostéomalacies peuvent être séparées en deux groupes étiologiques qui s'individualisent par leurs signes biologiques, leur étiopathogénie et leur thérapeutique (143 – 137 – 72 – 164).

* *Les ostéomalacies vitamino-dépendantes.*

Ce sont les plus fréquentes. Elles sont caractérisées par un ensemble de signes biologiques communs. Ces ostéomalacies sont secondaires soit à une carence d'apport soit à une perturbation du métabolisme de la vitamine D. Pour leur traitement elles sont généralement vitamino-sensibles.

* *Les ostéomalacies non vitamino-dépendantes.*

Sont plus rares, ont des signes biologiques propres à chaque étiologie, elles sont le plus souvent résistantes aux traitements vitaminiques. Leur génèse est indépendante de la vitamine D.

LES OSTEOMALACIES VITAMINO--DEPENDANTES

- Les ostéomalacies par **carence d'apport vitaminique** représentent la forme la plus commune des ostéomalacies. Elles sont devenues rares dans les pays bénéficiant de conditions socio-économiques satisfaisantes. Il existe deux types de carence : solaire ou alimentaire qui peuvent d'ailleurs être associés

* **La carence solaire** réduit la synthèse endogène vitamine D3. Celle-ci s'effectue dans le derme sous l'effet des radiations ultra-violettes. Cette synthèse est d'autant plus active que le rayonnement est plus intense, la surface irradiée plus grande et la pigmentation moindre. Elle suffit à assurer les besoins quotidiens chez l'adulte. La survenue d'une ostéomalacie peut s'expliquer par l'anhélie chez certaines personnes ayant une vie recluse (vieillards, etc....). C'est également le cas des transplantés de couleur vivant dans les pays peu insolés.

* **La carence alimentaire** en vitamine D est rare dans notre pays mais elle peut se voir par suite d'un régime pauvre en graisses.

- Les ostéomalacies par **défaut d'absorption intestinale** de la vitamine D représentent la cause essentielle des ostéomalacies vitamino-dépendante et la première des étiologies de l'ostéomalacie en FRANCE.

* **La malabsorption intestinale** est la conséquence d'une diarrhée avec stéatorrhée. Certains examens confirment la malabsorption : les selles contiennent alors plus de 5 % des graisses ingérées ce qui peut être confirmé par la mesure de l'excrétion fécale de l'acide oléique et de la trénoleïne marquée. L'aspect radiologique du

grêle est de type dit "fonctionnel", la biopsie jéjunale montre une atrophie totale ou partielle de la muqueuse.

A l'origine de ces altérations, il faut rechercher une maladie coeliaque de l'adulte due à une intolérance à la gliadine. Dans 20 % des cas de maladie coeliaque il y a des signes radiologiques et dans 50 % des cas des signes histologiques d'ostéomalacie. Il faut avoir penser à cette étiologie et rechercher la maladie coeliaque devant toute ostéomalacie en se rappelant que les signes de malabsorption ne sont pas toujours au complet et que souvent les troubles digestifs et la stéatorrhée sont intermittents. Une des deux observations que nous présentons dans ce travail illustre bien ces faits.

D'autres affections intestinales peuvent s'accompagner de malabsorption : les suites de chirurgie digestive comprenant une résection étendue du grêle ou créant une anse borgne, les infections ou parasitoses du grêle, la maladie de Whipple et l'iléite de Crohn.

En cas de malabsorption intestinale, il est fréquent d'observer une tétanie qui ne se rencontre pratiquement jamais dans les autres étiologies.

* D'autres affections digestives provoquent une **"maldigestion"** et peuvent entraîner un défaut d'absorption de la vitamine D.

L'ostéomalacie est une complication rare de la gastrectomie ; touchant 1 % des hommes et 3 % des femmes qui ont subi cette intervention. Toutefois, la gastrectomie occupe une place importante parmi les causes d'ostéomalacie : 25 % des sujets atteints d'ostéomalacie ont été gastrectomisés. Ceci tient à l'extrême fréquence avec laquelle sont pratiquées les gastrectomies. Il s'agit presque exclusivement de gastrectomisés des 2/3 de type Finesterrer Polya ou BILROTH II comportant donc une exclusion duodénale. L'ostéomalacie se développe une dizaine d'années après l'intervention surtout chez la femme et le plus souvent après 60 ans.

Les pancréatites avec insuffisance pancréatique externe sont très rarement à l'origine de l'ostéomalacie lorsqu'elles sont seules en cause.

Les atteintes hépato-biliaires sont très peu souvent responsables d'ostéomalacie.

Au cours des ictères chroniques avec cholostase, l'ostéomalacie peut s'expliquer par un trouble de la digestion des graisses, par contre, au cours des cirrhoses hépatiques, on peut penser qu'il existe plutôt un trouble métabolique endo-hépatique de la vitamine D avec défaut de l'hydroxylation en 25 cholécalciférol, mais les cirrhoses ne s'accompagnent que rarement d'ostéomalacie mais plutôt d'ostéoporose.

- Les perturbations du métabolisme de la vitamine D représentent une cause d'ostéomalacie vitamino-dépendante. Ces ostéomalacies sont de description plus récente ; environ une quinzaine d'années.

* Il peut s'agir d'un défaut d'hydroxylation en 25 du cholécalciférol. Cette transformation biochimique est assurée par des enzymes hépatiques. Elle représente la première étape dans l'activation de la vitamine D. Ce mécanisme est invoqué pour expliquer les ostéomalacies observées au cours des traitements anti-convulsivants au long cours. Nous présentons dans ce travail une observation qui entre dans ce cadre étiologique. Nous développons également les principales données pathogéniques concernant cette étiologie.

- * D'autres perturbations métaboliques peuvent entraver les transformations que subit le 25 hydroxycholécalférol au niveau du rein et qui aboutissent à la synthèse de dérivés dihydroxylés plus actifs : le 1-25 dihydroxycholécalférol et le 24-25 dihydroxycholécalférol.

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, cette transformation par le rein ne s'effectue pas. L'ostéomalacie est due à une diminution de la synthèse des métabolites actifs de la vitamine D. Par contre, la présence de 25 hydroxycholécalférol permet à la réaction hyperparathyroïdienne secondaire de s'exercer au niveau osseux.

En fait, seulement 25 % des insuffisances rénales chroniques ont une véritable ostéomalacie et ce schéma physiopathologique n'explique qu'une partie des ostéodystrophies de l'insuffisance rénale.

- Les ostéomalacies vitamino-dépendantes comportent toutes un **syndrome biologique** qui est très caractéristique.

Pour les données statiques :

- * La calcémie est le plus souvent basse ; inférieure à 90 milligrammes par litre, mais cette hypocalcémie n'est pas constante et est plus marquée en cas de malabsorption.
- * La calciurie est toujours basse.
- * La phosphorémie est basse, inférieure à 27 milligrammes par litre.
- * Le produit phosphocalcique est le plus souvent inférieur à 2500.
- * Il existe une augmentation relative de l'excrétion du phosphore avec diminution du taux de réabsorption du phosphore qui reflète l'hyperparathyroïdisme secondaire.
- * Les phosphatases alcalines sont presque toujours augmentées, supérieures à 5 unités BODANSKY, à 85 unités internationales et à 13 unités King-Amstrong. Cette augmentation doit être distinguée d'une élévation des phosphatases alcalines hépatiques par le dosage des 5' Nucléotidases (91) (92).
- * D'autres dosages sont pratiqués mais ils ne font pas partie des examens de pratique courante :
 - Dosage du 25 hydrocholécalférol PREECE (127) et BELSEY (10) qui est abaissé très précocement au cours de l'évolution d'une ostéomalacie.
 - Le dosage de l'hormone parathyroïdienne est toujours élevée (ARNAUD) (5).
 - Et plus récemment le dosage de 1-25 hydrocholécalférol plasmatique.

Les épreuves dynamiques traduisent une avidité du squelette pour le calcium :

- L'injection intra-veineuse de 180 milligrammes de calcium n'entraîne pas d'élévation de la calcémie.

- La perfusion en quatre heures d'une dose de 13 milligrammes par kilogramme de poids de calcium montre une rétention de plus de 60 % de calcium injecté.
- L'administration de 30 milligrammes de vitamine D2 n'entraîne pas d'élévation de la calciurie. La phosphaturie diminue dans les jours qui suivent et la calcémie et la calciurie redeviennent normales au bout de quelques semaines.

Cette réponse biologique est très caractéristique d'une hypovitaminose D mais demande un recueil des urines pendant 15 jours. Les bilans calciques sont négatifs.

Les explorations isotopiques :

- * L'emploi du calcium 45 montre une augmentation du pool calcique mobile, une augmentation du turn over, un taux d'accrétion normal.
Ces faits traduisent certainement la présence dans le tissu ostéoïde de calcium aisément échangeable. L'emploi de calcium 45 permet également la mesure directe de l'absorption intestinale calcique qui est diminuée.
- * L'étude de la rétention du calcium 47 mesuré par comptage corporel total montre qu'en l'absence de malabsorption, il y a une rétention calcique supérieure à la normale. En cas de malabsorption elle est normale ou abaissée.
- * L'exploration par la vitamine D tritiée permet de mettre en évidence le défaut d'absorption intestinale.

En fait, en pratique courante l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie et l'élévation des phosphatases alcalines suffisent à faire penser à l'ostéomalacie. Les autres explorations biologiques ne sont utilisées que pour le diagnostic de forme atypique, pour préciser le mécanisme physio-pathologique exact d'une ostéomalacie ou enfin, parfois pour la surveillance d'un traitement.

T r a i t e m e n t v i t a m i n i q u e :

Toutes ces ostéomalacies réagissent bien au traitement par la vitamine D. Cependant, les doses thérapeutiques sont différentes suivant les étiologies.

Un traitement étiologique doit toujours être entrepris.

Ainsi dans la maladie coeliaque, l'instauration du régime sans gluten entraîne la disparition des signes digestifs et peut suffire à guérir l'ostéomalacie.

Toutes les ostéomalacies tirent bénéfice des ultra-violets.

- * Dans les ostéomalacies carencielles, 2000 à 4000 unités internationales (UI) de vitamine D sont prescrites pendant 3 mois puis à titre préventif 400 unités internationales par jour.
- * En cas de gastrectomie, les doses sont plus élevées, 10.000 à 20.000 unités internationales par jour pendant 3 mois puis en permanence 1000 unités internationales par jour.
- * En cas de malabsorption, on peut avoir recours aux formes injectables de la vitamine D pendant les premières semaines et il est nécessaire de prescrire 25.000 et 30.000 unités internationales pendant 3 mois.

* Dans les troubles du métabolisme de la vitamine D, des doses thérapeutiques élevées sont en général nécessaires.

- Dans l'insuffisance rénale chronique, on peut prescrire de 20.000 à 25.000 unités internationales par jour de vitamine D ; ces doses nécessitent alors une surveillance soigneuse en raison du risque d'hypercalcémie.
Le 25 hydroxycholécalférol n'est pas plus efficace ; par contre le 1 alpha-hydroxycholécalférol qui, dans l'organisme donne naissance au 1-25 dihydroxycholécalférol a une action thérapeutique intéressante.
- Comme nous le voyons plus loin, les doses prescrites dans les ostéomalacies des anticonvulsivants varient beaucoup selon les auteurs, de 5000 à 50.000 unités internationales par jour de vitamine D. Dans cette étiologie, le 25 hydroxycholécalférol a un effet favorable, et 10 à 50 microgrammes par jour suffisent pour guérir une ostéomalacie. La dose préventive est ensuite de 4000 unités internationales par semaine de vitamine D.



LES OSTEOMALACIES NON VITAMINO-DEPENDANTES

Sous cette dénomination sont groupées un certain nombre d'affections assez disparates. Nous envisageons une classification selon leurs signes biologiques et l'explication physiopathologique actuellement donnée pour ces affections. Certaines de ces affections se manifestent le plus souvent par des rachitismes mais peuvent se prolonger ou réapparaître à l'âge adulte sous la forme d'une ostéomalacie.

- 1 — Les ostéomalacies avec hypophosphorémie dues à un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore.
 - Certaines néphropathies tubulaires chroniques se compliquent d'une ostéomalacie qui est vitamino-dépendante : les néphropathies tubulaires avec syndrome de Fanconi sont surtout en cause, c'est à dire un diabète phospho-gluco-aminé. Ce syndrome de Fanconi peut être primitif. Il peut être secondaire chez l'enfant à une cystinose le plus souvent, et chez l'adulte à diverses affections : thyroïdisme, glycogénose hépatique, maladie de Wilson et myélome à chaîne légère. Il existe des formes incomplètes avec diabète gluco-phosphoré (LIEVRE et BLOCH-MICHEL).
 - L'acidose tubulaire chronique qui comprend une néphro-calcinose avec lithiase rénale associée et une acidose hyperchlorémique s'observe chez l'adulte jeune, surtout chez la femme et se traduit par une ostéomalacie vitamino-résistante. Elle peut être secondaire à une pyélonéphrite chronique, une tuberculose rénale, une polykystose rénale. On peut la rapprocher de l'acidose tubulaire chronique après urétéro-sigmoïdectomie ou opération de COFFEY après laquelle se développe parfois une ostéomalacie.
- 2 — Dans les ostéomalacies vitamino-résistantes idiopathiques, il existe un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore mais sans signe de néphropathie tubulaire. Ce groupe comprend plusieurs affections :
 - L'ostéomalacie vitamino-résistante hypophosphatémique familiale qui est une affection héréditaire de transmission dominante liée au sexe. Elle se manifeste en principe dans l'enfance par un rachitisme totalement vitamino-résistant avec importante hypophosphorémie, baisse de l'absorption intestinale du phosphore, augmentation de l'élimination urinaire du phosphore. A l'âge adulte, elle peut se présenter comme une reprise du rachitisme ou comme une affection acquise. C'est une ostéomalacie totalement vitamino-résistante. Son traitement est assuré par de très fortes doses de phosphore.
 - Les deux affections suivantes se manifestent plutôt par des rachitismes mais chez l'adulte, peuvent être découvertes sous des formes tardives ou des séquelles de rachitisme.

* Le rachitisme pseudo-carentiel normo-calcémique et hypophosphatémique décrit par ROYER et Coll. n'est pas familial et se différencie du précédent par réaction favorable au traitement vitamine D.

- * Le rachitisme vitamino-résistant de MAC CANCER se présente comme un rachitisme tardif sévère, vitamino-résistant, non familial. Il existe une hypophosphorémie sévère mais surtout une glycinurie ce qui rend difficile sa classification nosologique.
 - On doit inclure dans ce groupe d'affections l'ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses (45), le plus souvent secondaire à une tumeur sous-cutanée. En fait, certains rachitismes vitamino-résistants (MAC CANCER) sont secondaires à des tumeurs mésoenchymateuses.
 - Il semble que se soit également par diabète phosphoré que se constitue une ostéomalacie chez le transplanté rénal par rein de cadavre.
- 3 – Une ostéomalacie avec hypophosphorémie sans diabète phosphoré peut être observée après absorption prolongée d'hydroxydes d'alumine qui sont prescrits comme anti-acides (93). Ces hydroxydes d'alumine agissent en empêchant l'absorption digestive du phosphore.
- 4 – Un certain nombre d'ostéomalacies ou de rachitismes vitamino-résistants restent difficile à classer :
- * Le rachitisme pseudo-carenciel de PRADER qui est familial, de transmission autosomique récessive se présente comme un rachitisme sévère mais répondant à de fortes doses de vitamine D. La pathogénie semble, en fait, répondre à un trouble du métabolisme de la vitamine D ; peut-être par défaut de l'hydroxylation du 25 hydroxycholecalciférol en 1-25 hydroxycholecalciférol.
- * Dans l'hypophosphatasie, un défaut en phosphatases alcalines peut entraîner une insuffisance de calcification de la substance pré-osseuse. L'hypophosphatasie se manifeste comme un rachitisme sévère du nourrisson avec présence de phosphoryl-éthanolamine dans les urines. Quelques observations sont rapportées chez l'adulte, les malades adultes se présentent comme porteur d'ostéomalacie fissuraire.
- * Au cours de l'hyperparathyroïdisme les formes ostéomalaciques sont rares, moins de 5 % Deux faits semblent possible :
 - 1 – L'existence d'une véritable hypo-vitaminose au cours de l'hyperparathyroïdisme. Celle-ci provient de l'épuisement des réserves en vitamine D du fait de l'accélération par la parathormone du métabolisme de la vitamine D.
 - 2 – Ou bien, il s'agit du développement d'une hyperparathyroïdisme de type tertiaire au cours d'une ostéomalacie vitamino-dépendante qui représente peut-être le fait primitif.
- * L'ostéose hyperthyroïdienne peut se manifester mais de façon exceptionnelle par une ostéomalacie.
- * Enfin, l'ostéomalacie de la neurofibromatose est à rapprocher de celle des tumeurs mésoenchymateuses.
- * Quelques cas d'ostéomalacie ont été décrits au cours de la dysplasie fibreuse des os.

Les indications des médicaments sont en général relatives au traitement par le régime D.

Pour certains d'entre eux, la recommandation est absolue. C'est le cas de l'oxalémie lors d'insuffisance rénale chronique terminale. Autrefois, elle était par de fortes doses de vitamine D, de 40.000 à 70.000 unités internationales par jour. Actuellement, son traitement consiste à se faire prescrire de 2 à 3 grammes par jour avec des doses modérées de vitamine D, 10.000 à 30.000 unités internationales par jour. D'autre part, certains sont contre-indiqués par le régime D à très fortes doses et restituent des effets du traitement. L'administration de fortes doses de vitamine D qui se font sous le signe d'une urgence car, dans certains cas un risque d'hypertension n'est pas exclu. Par exemple, le traitement préventif de PPAPR nécessite 100.000 à 200.000 unités internationales par jour pendant 3 mois puis 20.000 à 40.000 unités internationales par jour comme traitement d'entretien, cela implique que dans ce régime le 1 alpha-hydroxyvitaminol est très actif.

D'autres médicaments sont adaptés à chaque régime.

- Dans les régimes phosphorés, on peut apporter 2 à 3 grammes de phosphate par jour.
- Les médicaments sont adaptés dans les régimes azotés.
- C'est-à-dire les médicaments dans les régimes azotés aux am-acides.



II. LES OBSERVATIONS CLINIQUES

PREMIERE OBSERVATION

Dossier N° 5 791

Madame VUA..... Marie-Louise, 71 ans, est adressée dans le service de rhumatologie de l'hôpital Edouard HERRIOT le 26 janvier 1973 pour des douleurs des deux hanches avec trouble de la marche.

L'interrogatoire permet de noter :

- Que la malade suit depuis 30 ans un traitement anti-comitial comportant à ce moment 150 mg / j de Phénobarbital et 250 mg de Primaclone (MYSOLINE).
- Qu'elle a subi en 1971 un traitement radiothérapique pour épithélioma spino-cellulaire de la paupière gauche.

Les troubles qui justifient l'hospitalisation sont apparus quatre ans auparavant et se sont aggravés progressivement depuis. Les douleurs siègent aux deux hanches et sont de caractère nettement mécanique. La démarche est dandinante et se fait avec l'aide de deux cannes depuis un an.

Contrastant avec ce tableau de coxopathie sévère bilatérale, la mobilité des deux hanches est pratiquement normale, à l'examen hormis une limitation minime des rotations, il existe une cyphose dorsale haute.

L'examen général est, par ailleurs strictement normal.

La TA est à 14 / 7

Le diagnostic d'ostéomalacie évoqué sur la vue de la symptomatologie va se trouver rapidement confirmé par :

— des arguments biologiques

Calcémie = 78 mg / L

Calciurie = 41 mg / 24 h

Phosphorémie = 30 mg / L

Phosphaturie = 389 mg / 24 h

Phosphatases alcalines = 25 et 34 u.B. (N < 5)

5' Nucléotidases = 13 m U.I. (N ≤ 17 m U.I.)

— Les arguments radiologiques

Vertèbres bi-concaves d'aspect blanchâtre et floconneux.

Fissure de Looser-Milkman au niveau du col du fémur gauche et du bord interne des diaphyses fémorales.

— Des arguments histologiques

Une biopsie osseuse est effectuée au niveau de la crête iliaque le 28 Février 1973, après double marquage par la Tétracycline. L'examen histologique montre les signes morphologiques et dynamiques d'une ostéomalacie sévère :

- * Enormes bordures ostéoides recouvrant 77 % des bords trabéculaires (N = 5 à 25 %)
- * Volume ostéoide relatif massivement accru à 24,9 % (N = 1,12 + ou - 0,91)
- * Vitesse de calcification très diminuée à 0,2 μ / j

En outre, cet examen révèle l'existence d'une importante réaction hyperparathyroïdienne secondaire signée par :

- * Une hyperostéoclastose avec surfaces de résorption à 15 % et profondes lacunes de Howship.
- * Lacunes périostéocytaires élargies à 58,6 μ^2 (N = 50,6 + ou - 5,6).

La recherche d'une cause habituelle d'ostéomalacie s'avère négative.

Il n'y a pas de diarrhée ni de stéatorrhée. Le bilan de la fonction rénale est normal : urée = 0,43, pas d'albuminurie, créatinine = 8 mg° / ° ° ; compte d'addis normal de même que les ionogrammes sanguin et urinaire et l'U.I.V. Enfin, aucune carence d'apport n'est retrouvée et il n'y a pas d'anémie.

Devant ce tableau négatif, le rôle des anticonvulsivants est alors évoqué et un essai d'interruption de ce traitement est entrepris mais il faudra y renoncer devant la réapparition des pointes-ondes bilatérales à l'E.E.G.

Un traitement par 100 μ gr de 25 hydroxycholecalciférol (25 OHCC) est alors entrepris le 3 Mars 1973.

La malade est revue 3 mois plus tard, elle présentait une amélioration :

- Clinique : disparition des douleurs et marche sans canne.
- Biologique : calcémie = 91 mg / L et phosphatases alcalines à 15 U.B.
- Radiologique : comblement de la fissure du col fémoral.

Par contre, l'apparition d'une hypertension à 20 / 10 conduite à réduire le traitement à 25 μ gr de 25 OHCC.

En somme, tableau d'ostéomalacie majeure avec réaction hyperparathyroïdienne secondaire pour lequel en raison de la négativité du bilan étiologique habituel, le rôle des anticonvulsivants pris depuis 30 ans doit être évoqué.

Après 7 mois de traitement, le 29 Octobre 1973, une biopsie osseuse est pratiquée après un double marquage par la Tétracycline. L'examen histologique montre :

- * Volume absolu osseux : 13,1 %
- * Volume ostéoide relatif : 8 % au lieu de 24,9 % en février 1973.
- * Surfaces stéoides : 37,3 % au lieu de 77 % en février 1973.
- * Vitesse de calcification 0,91 microns par jour dans la corticale et 0,76 microns par jour dans le spongieux.

* Il existe, en outre des signes histologiques d'une réaction hyperparathyroïdienne.

Surface de résorption étendues = 18,4 %

Lacunes périostéocytaires élargies = 60,6 microns²

On peut donc constater une diminution du tissu ostéοide sous traitement par le 25 hydroxycholécalfcérol. La réaction hyperparathyroïdienne est normale au début d'un traitement par la vitamine D. Le traitement est alors poursuivi avec 5 gouttes de 25 hydroxycholécalfcérol et un gramme de calcium par jour.

Le 27 Juin 1974, l'amélioration clinique et radiologique persiste.

Les paramètres phosphocalciques sont alors :

- Calcémie = 95 mg /L
- Phosphorémie = 41 mg /L
- Phosphatases alcalines = 5,1 U.B.
- Dosage de la Parathormone = 84 microlitre E.Q./ ml
- Calciurie = 76 mg / 24 h
- Phosphaturie = 363 mg / 24 h

Le traitement par le 25 hydroxycholécalfcérol est arrêté en raison d'une hypertension à 20 / 10 et puisque la guérison semble obtenue.

On maintient seulement 15 gouttes de STEROGYL par jour pendant les mois d'hiver.

Le 7 Septembre 1975, la malade revient alors qu'elle a cessé tout traitement vitaminique depuis un an mais continue de prendre chaque jour 25 mg de primaclone (1/2 cp. de MYSOLINE) et 100 mg de Phenobarbital (1 comprimé de ORTENAL). L'hypertension est jugulée grâce à un traitement par de la spironolactone et du furosemide. La marche est possible sans canne mais la montée d'escaliers reste difficile.

Le bilan phosphocalcique montre :

- Calcémie = 90 -92 mg/L
- Phosphorémie = 15 -36 mg/L
- Phosphatases alcalines = 12 U.B.
- Le dosage des 5' Nucléotidases donne une valeur normale.
- Calciurie = 43 -57 mg / 24 h
- Phosphaturie = 294 -378 mg/ 24 h

Ces chiffres font évoquer la récédive de l'ostéomalacie. Cette éventualité semble d'autant plus plausible que le traitement par les anticonsulsivants a été poursuivi de façon régulière.

On prescrit alors un traitement par 10 à 15 gouttes de STEROGYL par jour de façon continue.



DEUXIEME OBSERVATION

Dossier N° 6731

Mademoiselle PER..... Honorine, 69 ans, est admise dans le service de rhumatologie (Pr. VIGNON) de l'hôpital Edouard HERRIOT le 21 Mars 1975.

Cette malade est affectée d'une coxopathie bilatérale rendant la marche pratiquement impossible malgré l'utilisation de 2 cannes. Le périmètre de marche est pratiquement nul.

L'étude des antécédents permet de retrouver :

- A l'âge de 4 ans, la survenue d'une coxalgie droite qui laisse une ankylose avec flexum et un raccourcissement de 4 centimètres.
- Depuis 1972 environ, se développent une coxarthrose gauche et une gonarthrose gauche. En 1972, le périmètre de marche est d'environ 300 mètres.
- En 1970, la malade souffre de crises comitiales qui se répètent en 1972 et 1973.
Elle reçoit depuis 1970 un traitement anti-comitial avec 10 centigrammes de phénobarbital par jour et 250 milligrammes de Primaclone (un comprimé de MYSOLINE).
- En janvier 1975, chute qui provoque une fracture engrenée du col fémoral gauche.

A l'examen clinique :

- La mobilité des 2 hanches est pratiquement nulle :
Flexion à droite = 30° ; à gauche 60°
Rotation et abduction nulles.
La pression du gril costal est douloureux à gauche.
On trouve un oedème blanc, mou gardant le godet des 2 membres inférieurs, remontant jusqu'aux genoux.
- Les radiographies du bassin et de la colonne lombaire et dorsale révèlent un aspect flou, blanchâtre des vertèbres, l'existence d'une fissure de la branche ilio-pubienne gauche et de la partie supérieure du col fémoral gauche.
- Parmi les examens biologiques pratiqués on relève :

Bilan phospho-calcique :

Calcémie = 83 - 88 mg/L

Calciurie de 24 heures = 27 - 43
mg / 24 h

Phosphorémie = 27 - 32 mg/L

Phosphaturie de 24 heures =
464 - 537 mg/24 h

Phosphatases alcalines = 37 U.B.

Le dosage des 5' Nucléotidases donne une valeur normale.

L'examen histologique après biopsie osseuse révèle l'existence d'une ostéomalacie importante, quantifiée par les paramètres suivants :

- Surface ostéoïde = 97 %
- Volume ostéoïde = 29 %
- Indice d'épaisseur de l'ostéoïde = 29
- Vitesse de calcification 0,2 microns par jour.

L'ensemble de ces examens permet d'affirmer la réalité d'une ostéomalacie.

Il n'existe pas chez cette malade de cause évidente à cette ostéomalacie ; la fonction rénale étant normale.

On peut retenir comme étiologie possible, la prise d'anti-convulsivant de façon chronique. Cependant, l'interrogatoire permet de retrouver l'existence d'épisodes diarrhéiques alternant avec des périodes de constipation.

Un certain nombre d'examens sont pratiqués pour mettre en évidence une malabsorption.

Numération globulaire :

GR = 3.750.000
GB = 5.400
HB = 9,3 g/L
Plaquettes = 390.000

Formule leucocytaire :

Poly neutro = 78 %
Poly éosino = 2
Lymphocytes = 12
Monocytes = 8

Fer sérique = 30 gamma pour 100 ml

I.B.C. = 336 gamma

Coefficient de saturation : 9 %

Glycémie = 0,76 g/litre

Protéïnémie = 33 g/l pouvant expliquer l'existence d'oedème des membres inférieurs sans cause cardiaque ou rénale.

Il n'y a pas de graisse dans les selles.

Mais la biopsie du grêle montre une atrophie jujénale de type IV ; et la radiographie du grêle met en évidence un élargissement des plis, un éparpillement de la baryte, un aspect de "grêle fonctionnel".

La malade quitte le service avec un traitement comportant 50 gouttes de STEROGYL par jour pendant 2 mois puis 20 gouttes par jour, en continuant le traitement anti-convulsivants.

En Juin 1975, la malade est revue dans le service.

On constate une amélioration clinique, une guérison radiologique.

Le bilan phosphocalcique montre :

- Calcémie = 91 ~93 mg/L
- Phosphorémie = 32 ~33 mg/L
- = Phosphatases alcalines = 36 ~32 U.B.
- Calciurie = 22 mg/ 24 h
- Phosphaturie = 230 mg/ 24 h

En Septembre 1975, un nouveau bilan biologique est effectué et confirme l'amélioration sous traitement vitaminique.

- Calcémie = 94 ~96 mg/L
- Phosphorémie = 34 ~35 mg/L
- Phosphatases alcalines = 17,5 ~21 U.B.
- Le dosage des 5' Nucléotidases donne une valeur normale.
- Calciurie = 45 ~79 mg/ 24 h
- Phosphaturie = 593 ~1037 mg/ 24 h

§ § § § § § §

En somme notre première observation semble bien concerner une ostéomalacie des anti-convulsivants puisqu'il n'y a pas d'autre cause, mais dans la deuxième observation, si l'on peut incriminer les anti-convulsivants, on doit se demander aussi si, la malabsorption décelée par biopsie ne peut pas intervenir.

D'autre part, il faut noter la guérison dans les deux cas par la vitamine D malgré la poursuite du traitement par les anti-convulsivants.

★ ★
★

III. MÉDICAMENTS ANTI-ÉPILEPTIQUES

La crise d'épilepsie, quelle que soit son expression clinique est susceptible d'être expliquée sur le plan électro-physiologique par 3 éléments communs :

- 1 — Une modification paroxystique de la dépolarisation au niveau de certains neurones avec des secousses de potentiel d'action de haute fréquence.
- 2 — Il s'y ajoute la perte des potentiels inhibiteurs post-synaptiques.
- 3 — Il existe enfin une décharge synchrone des cellules avoisinantes.
 - On ne connaît pas les causes exactes de cette décharge de haute fréquence, on ne connaît que des facteurs favorisants.
 - On ignore également le pourquoi de la diffusion aux cellules avoisinantes.
 - Enfin, la crise une fois commencée est auto-entretenu par la "recirculation des stimuli excitants". Ce phénomène est facilitée par la "potentiation post-tétanique". Celle-ci consiste à une amélioration progressive de la transmission synaptique pendant la stimulation rapide itérative.
 - L'arrêt de la crise est provoqué par le seuil élevé et la période réfractaire prolongée qui résultent de l'hyper-activité. Une activité inhibitrice peut provenir de zones non intéressées. Enfin, il peut exister une inhibition adrénergique provenant des centres mésencéphaliques.
 - Ces données permettent de comprendre les propriétés recherchées dans un médicament anti-épileptique.
 - La plupart des médicaments anti-épileptiques agissent en inhibant la dépolarisation des neurones normaux dans le foyer épileptique.
Le Diphénylhydantoïne est capable d'abolir la potentiation post-tétanique.
Les diones agissent en déprimant la transmission synaptique.

On peut distinguer 4 grandes familles chimiques d'anti-épileptiques qui possèdent des actions pharmacologiques et des indications particulières (50) (4).

I. LES BARBITURIQUES :

- 1 — Le phénobarbital indiqué dans le grand mal, aggrave plutôt le petit mal et l'épilepsie temporale. Il est employé à la dose de 20 centigrammes en moyenne chez l'adulte en plusieurs prises et 3 à 6 milligrammes par Kilo chez l'enfant. Il peut être associé à d'autres anti-épileptiques, hydantoïne par exemple.

- 2 – La Primaclone ou Primidone est un analogue structural du phénobarbital. Elle peut être employée dans des crises de grand mal réfractaire à un autre traitement. Elle doit être employée à la dose de 750 milligrammes par jour en 3 prises.
La toxicité des barbituriques est pratiquement nulle si l'on excepte des éruptions et le rhumatisme gardénalique.

II. LES HYDANTOINES :

Dont le chef de file est

- 1 – Le diphenylhydantoïne ou phénytoïne. Il s'agit d'un glycolyl-urée. Il est indiqué dans les crises généralisées type grand mal. Il a un effet inconstant dans l'épilepsie temporale. Il est administré à la dose initiale de 3 milligrammes par kilo en 2 prises.
- 2 – Il existe d'autres hydantoïnes en particulier le Méthyl-phényl-hydantoïne qui a des propriétés et des indications identiques à celles du Diphenylhydantoïne.
Les hydantoïnes présentent une toxicité intestinale et hépatique. Il a été constaté une hyperplasie péri-givale.

III. LES DIONES :

Il s'agit en fait d'oxazolidines-diones.

- 1 – Le Triméthadione ; il s'agit d'un isostère des hydantoïnes. Il est indiqué dans les manifestations du petit mal. Il s'emploie à la dose de 25 milligrammes par kilo et par jour que l'on peut augmenter à 80 milligrammes par kilo et par jour.
- 2 – Parmi les dérivés de la triméthadione, l'éthosuccimide est un dérivé succimide qui est particulièrement efficace sur le petit mal.
Les oxazolidines-diones doivent être en principe administrer avec un autre anti-épileptique afin de prévenir l'épilepsie du grand mal.
Ils ont une certaine toxicité hépatique, rénale et il existe un risque d'aplasie médullaire.

IV. LES ACYL-UREES :

Le phénacémide et le phénéturide sont en fait des analogues en chaîne droite des 5 phényl-hydantoïnes.

Les acyl-urées sont le plus souvent indiqués dans l'épilepsie psycho-motrice.

Ils ont une action imparfaite dans le grand mal et le petit mal mais ils peuvent être associés à d'autres anti-convulsivants tels que les hydantoïnes.

Ils ont également une toxicité hépatique et rénale et risquent d'entraîner une aplasie médullaire.

V. D'AUTRES MEDICAMENTS DOIVENT ETRE CITES, MAIS ILS SONT MOINS SOUVENT EMPLOYES :

- 1 – Le Dipropyl-acétate de sodium qui a une action dans l'épilepsie généralisée à forme petit mal. Il est utilisé à la dose quotidienne de 800 milligrammes, à un gramme. Il a une action de potentialisation sur le gardénal.
- 2 – Les Benzodiazepines et en particulier le Diazepan peut avoir une action anti-convulsivante par voie I.V. et peut être efficace dans un état de mal par exemple. Il peut être également employé dans le petit mal.
- 3 – La Carbamazépine peut avoir une action dans le grand mal, sur les crises de Bravais-Jackson et dans les épilepsies temporales.
- 4 – Les diurétiques, l'Acétazolamide ou le Sultiane sont également utilisés dans certaines formes d'épilepsies.

Les barbituriques et les hydantoïnes sont les moins toxiques ensuite viennent les Diones et les succinimides. Les Acyl-urées sont les plus toxiques.

Dans le choix des médicaments anti-épileptiques on doit tenir compte de son efficacité et de sa toxicité.



IV. L'OSTEOMALACIE DES ANTI-CONVULSIVANTS

Depuis quelques années le traitement au long cours par les médicaments anti-épileptiques est considéré comme une étiologie possible d'ostéomalacie.

LES PREMIERS TRAVAUX :

Tout d'abord, en 1942, FINKELMANN constate une élévation des phosphatases alcalines chez les malades prenant du diphenylhydantoïne (45).

- En 1965, WRIGHT (174) rapporte une élévation des phosphatases alcalines sériques chez 20 % des malades traités depuis au moins 6 mois par une association de 3 anticonvulsivants (DIPHENYLHYDANTOINE - PHENOBARBITAL - PHENYL-ETHYLACETYL UREE). Ce travail est effectué sur une série de 41 malades. Chez ces malades, l'exploration des fonctions hépatiques est normale.
- VAS et PARSONAGE en 1967 (162) constatent une élévation des phosphatases alcalines chez 15 % des malades traités par une association médicamenteuse comportant du phénéturide. Il n'existe pas de perturbations des constantes phosphocalciques. Cette étude est faite sur 44 patients. Ces données ne sont pas retrouvées par les auteurs lors d'une expérimentation animale.
- SCHMIDT en 1967 (142) attire l'attention de la fréquence particulière du rachitisme chez les enfants soumis à un traitement anti-convulsivant.
- KRUSE en 1968 (84) étudie 60 épileptiques traités depuis moins de 4 ans. Il trouve chez 15 % d'entre-eux :
 - * des signes radiologiques d'ostéomalacie,
 - * une hypocalcémie et une hypophosphorémie,
 - * une élévation des phosphatases alcalines.
- DENT et Coll. en 1970 (42) rapportent 4 observations d'ostéomalacie confirmée par une étude histologique pouvant être attribuées à la prise d'anti-épileptiques.

DE NOMBREUSES PUBLICATIONS SONT, ENSUITE FAITES A CE SUJET :

- 1 - Présentation de nouvelles observations d'ostéomalacie aux anti-convulsivants :
 - * GENUTH S.M. et Coll., en 1972 (54) : l'observation d'un jeune homme noir, de 18 ans chez qui est découvert une ostéomalacie typique sur le plan clinique et radiologique. L'histologie montre l'aspect d'une ostéomalacie avec signe d'hyperparathyroïdisme.

- * STAMP T.B.C. et Coll., en 1972 (153) : deux observations d'ostéomalacie avec hyper-parathyroidisme secondaire et traduction radiologique et histologique d'hyperparathyroidisme.
- * STAMP T.B.C., en 1974, (155) : une observation d'ostéomalacie qui se révèle par une hypocalcémie aggravant l'épilepsie.
- * FLURY en 1972 (46) : trois cas d'ostéomalacie avec étude histologique.
- * La même année, GREENLAW (55) : une observation d'ostéomalacie avec hyperparathyroidisme tertiaire.
- * D'autres observations sont également rapportées par VINNACKER en 1972 (172) ; SANTAGELO en 1972 (138).
- * En 1973, MARSEN (103) : décrit une ostéomalacie avec hyperparathyroidisme confirmé par histologie osseuse et se présentant sous la forme d'une myopathie.
- * En 1974, WARKEY (161) décrit chez une jeune femme d'origine hindoue une ostéomalacie typique sur le plan clinique, radiologique, biologique et histologique.
- * En 1974, MUNCH (115) : une ostéomalacie avec hyperparathyroidisme chez une jeune femme de 19 ans.
- * 1973 : 3 observations d'ostéomalacie chez des adolescents (hospitalisés au CHILD HEALTH CENTER St-JONH'S - TERRE-NEUVE (CANADA) sont rapportées dans la thèse de SINAI Roberto (149).
- * De plus, dès 1966, CHAPUY P. (24) sans employer le terme "d'ostéomalacie aux anti-convulsivants" rapporte 2 observations d'ostéomalacie apparemment sans cause chez 2 femmes adultes. Un seul fait est remarqué chez ces 2 malades, un traitement chronique aux barbituriques.

2 — Les **observations de rachitisme** attribuées au traitement anti-convulsivant sont plus nombreuses :

- * KRUSE en 1968 (84) : 11 cas de rachitisme,
- * BORGSTEDT, 1972 (16) : 5 cas de rachitisme survenus malgré la prise de vitamine D aux doses prophylactiques habituelles.
- * STOGMANN en 1971 (152) : 4 rachitismes,
- * YOUNG L.W., en 1972 (176) : 6 cas de rachitismes résistant à de faibles doses de vitamine D.
- * LIFSHITZ F. et MAC LAREN en 1973 (94) (101) : 10 cas de rachitismes cliniques avec signes cliniques, biologiques et radiologiques.

- * D'autres observations de rachitismes attribués aux anticonvulsivants sont rapportées par LASSKER, 1971 (88), LAZAROFF, 1971 (89), DENNIS, 1972 (40), BIASINI, 1971 (12), TEOTIA, 1973 (156) avec études histologiques, CORDELL, 1974 (32) rapporte un cas de ROBINSON : un rachitisme floride à 21 mois. En 1975, MATSUDA (105) : 3 rachitismes d'allure très particulière se présentant sous la forme d'une acidose tubulaire du fait de l'emploi d'acétazolamide dans les médicaments anti-épileptiques. En fait, l'ensemble de ces publications d'ostéomalacie et de rachitisme ne représentent qu'un nombre limité d'observations.

3 – Des études sont pratiquées de façon systématique chez des épileptiques traités de façon chronique.

- Mise en évidence de *perturbations du métabolisme phospho-calcique* par la mesure de la calcémie, de la phosphorémie, des phosphatases alcalines.
- * RICHENS et ROWE (130) observent 160 enfants comitiaux traités et 82 sujets témoins.
- * HUNTER 1971 (74) : 105 enfants épileptiques recevant des anti-convulsivants.
- * SOTIANIEMI 1971 (151) : 91 malades traités par des médicaments anti-épileptiques et 50 sujets témoins ; malades et sujets témoins étant actifs.
- * HAHN T.J., 1972 (61) : 48 sujets épileptiques et 38 sujets contrôlés.
- * DE-LUCA et MASOTTI, 1972 (39) : 68 enfants vivant dans les mêmes conditions dont la moitié reçoit un traitement anti-épileptique.
- * BUCH-ANDREASEN P. ; 1973 (19) étudie sur 51 sujets épileptiques traités et 260 sujets témoins la calcémie, les phosphatases alcalines et la modification des enzymes hépatiques.
- * LIFSHITZ F. et MAC LAREN, 1973 (94) : 288 malades traités par les anti-convulsivants.
- * BAULL et Coll., 1974 (9) : 22 adultes traités et 25 sujets témoins.
- * MURCHINSON L.E. et Coll., 1975 (116), après étude de 24 enfants et 24 adultes traités par les anticonvulsivants dont certains sont immobilisés et d'autres actifs, donne des résultats contradictoires avec les travaux précédents.
- * On peut citer également les travaux de VIUKARI et Coll., 1970 (166) et 1972 (167) de KAZAMATZURI, 1972 (73), de DHANDEKAR F.D., 1973 (44) et de RUDRA M.N., 1960 (136).
- Etude de l'influence d'un traitement anti-épileptique au long cours sur le *degré de minéralisation osseuse*.

Différentes techniques d'évaluation de la minéralisation osseuse ont été employées.

- * LINDE et Coll., 1971 (96) mesure la densité osseuse par absorption d'un rayonnement gamma chez 9 malades traités depuis 10 ans par les anti-convulsivants et sur 2 groupes de sujets témoins.
- * CHRISTIANSEN C., 1972 (25) effectue les mesures de la densité osseuse sur 10 adultes traités par diphénylhydantoïne. Les mesures sont faites à l'aide d'un rayonnement gamma monoénergétique émis par l'iode 125 selon la technique de CAMERON J.R. (21) modifiée par JENSEN H.C. (76).
- * CHRISTIANSEN C., RODBRO P. et Coll., 1973 (26) chez 23 épileptiques traités et 20 sujets témoins mesurant la densité osseuse par la technique de CAMERON et l'effet d'un traitement par la vitamine D sur la densité osseuse.
- * CHRISTIANSEN C. et Coll., 1973 (27), sur 429 adultes traités par 1 ou 2 anti-épileptiques majeurs et sur 242 sujets témoins cherchent à mettre en évidence une corrélation entre le degré de minéralisation osseuse (BON' MINERAL CONTENT), les modifications des paramètres sanguins et les doses de médicament mesurées par la méthode de LARSEN (87).
- * RODBRO P. et CHRISTIANSEN C. et Coll., 1974 (123) tentent de mettre en évidence la vitesse de développement des perturbations osseuses et l'effet préventif de la vitamine D par des mesures du degré de minéralisation osseuse chez 151 épileptiques adultes et 127 sujets contrôles.
- * STOGMANN, 1972 (151) étudie sur 91 patients traités par les anti-convulsivants les modifications de la trabéculatation de l'extrémité supérieure du fémur.
- * MURCHINSON L.E., 1975 (116) mesure la densité osseuse au niveau du poignet et du genou chez 24 enfants et au niveau du pelvis et des épaules chez 25 adultes.
- * DE LUCA et MASOTTI, 1972 (39) pratiquent des radiographies systématiques chez 68 enfants dont la moitié a un traitement anti-épileptique. Ils constatent que les signes radiologiques de rachitisme sont plus fréquents dans le groupe des enfants traités.
- * LASSKER G. et Coll., 1971 (88) recherchent l'apparition de signes radiologiques de rachitisme au cours d'une étude de 57 enfants épileptiques traités.
- * KATTAN K.R., 1976 (78) pratique une étude radiologique de 68 enfants traités par le diphénylhydantoïne avec recherche d'anomalie de la voûte crânienne.
- * On peut également citer les travaux de BERGER G. et Coll., 1970 (11) et en 1975 les travaux de HAHN T.J. et Coll. (67) chez des enfants épileptiques traités.

- *Dosage du taux du 25 hydroxycholécalférol* sanguin effectué chez les sujets soumis à un traitement anti-convulsivant :
- * STAMP T.B.C., 1972 (153) chez 12 adolescents traités et 11 sujets témoins.
- * HAHN T.J. et Coll., 1972 (61) (62) (63) dose le 25 hydroxycholécalférol chez 48 adultes traités et 38 sujets contrôles.
- * HAHN T.J., HENDIN B.A. et coll, 1975 (67) mesurent le taux du 25 hydroxycholécalférol sérique et la masse osseuse chez des enfants traités.
- * GRUSON M. et coll, 1973 (57) mesure le 25 hydroxycholécalférol chez des adultes porteurs d'une ostéomalacie attribuée aux anti-convulsivants.
- * Travaux de dosage du 25 hydroxycholécalférol sérique effectués par AVIOLI L.V. en 1973 (6) et BELSEY et coll en 1974 (10).

4 — Des **travaux expérimentaux** tentent de préciser l'action des anticonvulsivants sur le métabolisme de la vitamine D et du calcium.

- * HAHN T.J. et coll en 1970 (59), 1971 (60) et 1972 (64) étudie la transformation de la vitamine D 3 marquée in vivo et in vitro, après traitement par les anti-convulsivants et chez un sujet témoin.
- * Expérimentation animale chez le rat à l'aide de la vitamine D tritiée et de calcium 45 par HAHN T.J. et coll 1974 (66) et HORSTING (73).
- * VON HERRATH D. et coll, 1972 (168) montre que le diphénylhydantoïne et le phénobarbital ont une action différente sur le métabolisme de la vitamine D.
- * CASPARY W.F., 1972 (23) étudie les troubles de l'absorption du calcium.
- * SCHAEFFER K. et coll, 1972 (140) montre qu'il n'y a pas de trouble de l'absorption de la vitamine D sous diphénylhydantoïne.
- * SILVER et coll., 1971 (145), 1972 (147) étudie la rapidité d'apparition du 25 hydroxycholécalférol formé à partir du cholécalférol.
- * GRUSON M. et coll., 1973 (57) fait une étude comparative du métabolisme de la vitamine D tritiée chez un sujet atteint d'une ostéomalacie carenentielle et chez un sujet traité par le phénobarbital avant et après administration de vitamine D.
- * On doit également citer les travaux de GENEL M. (53), NORDIN B.E.C., 1973 (119).
- * HUNTER J., 1971 (74) corrélation entre les observations de 105 enfants et les données expérimentales chez le porc.

* RICHENS et ROWE, 1970 (130) modification du métabolisme de la vitamine D chez le rat sous l'influence du phénobarbital.

- 5 – MELSEN F. et MOSEKILDE présentent en 1975 les **premières études histologiques quantitatives** pratiquées de façon systématique chez 60 épileptiques traités par diphénylhydantoïne depuis 10 ans et prenant une dose prophylactique de vitamine D. Corrélation des signes histologiques avec les perturbations sériques mentionnées dans les travaux antérieurs. Contrôle histologique chez 16 sujets témoins et 60 sujets témoins pour les paramètres biologiques (108) (114).



CONSTATATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Elles permettent d'opposer la rareté des ostéomalacies manifestes attribuées à la prise de médicaments anti-convulsivants à la fréquence des perturbations biologiques latentes retrouvées lors d'études systématiques.

OSTEOMALACIE ET RACHITISME PATENTS

- ** Les observations d'ostéomalacie sont actuellement au nombre d'une vingtaine : (42), (54), (153), (155), (46), (55), (56), (172), (138), (103), (161), (115), (149), (24).
- * Le bilan étiologique à la recherche d'une des causes habituelles d'ostéomalacie est négatif.
- * Il s'agit de sujets des 2 sexes.
- * L'âge varie entre 16 et 61 ans.
- * Le traitement est ancien ; au moins 4 ans.
- * Il comporte au moins 2 anti-convulsivants.
- * Les signes cliniques, radiologiques et biologiques sont ceux décrits dans les ostéomalacies vitamino-dépendantes.
- * Lorsque l'étude histologique a été effectuée (42), (54), (46), (56), (103), (161), (24) ; elle montre une hyper-ostéoidose et assez souvent des signes histologiques d'hyperparathyroïdisme (54), (153), (55).
- * Cet hyperparathyroïdisme secondaire est confirmé par le dosage de l'hormone parathyroïdienne (GENUTH – (54) et GREENLAW (55).
- * Il existe des signes d'atteinte musculaire pseudo-myopathique dans 3 observations (54), (155), (103).
- * Dans une des observations, une tétanie avec aggravation de l'état épileptique liée à l'hypocalcémie a motivé l'hospitalisation (155). Cette aggravation de l'état épileptique peut conduire dans certains cas à augmenter les doses d'anti-convulsivant créant ainsi un véritable cercle vicieux.
- * D'autres symptômes sont à rattacher à la thérapeutique : hypertrophie gingivale, hypertrichose attribuée au diphenylhydantoïne (42), (54), déficit en folates (42), (46).
- ** Les observations de rachitisme avec signes cliniques et radiologiques attribuées aux anti-convulsivants sont plus nombreuses ; environ 40 observations : (83), (16), (152), (176), (94), (101).

Une observation rapporte l'existence d'une tétanie (12), le rachitisme est apparu malgré un apport normal de vitamine D. L'éventualité d'un rachitisme vitamino-résistant est écarté.

PERTURBATIONS BIOLOGIQUES LATENTES

Elles sont recherchées systématiquement chez les épileptiques traités.

** Bilan phospho-calcique standard.

- * Le pourcentage des malades ayant une *calcémie* basse est variable selon les auteurs.

22,5 % pour RICHENS (130) ; 15 % pour KRUSE (84) ; 30 % pour HUNTER (74) ; 19 % pour HAHN (61) ; 75 % pour LIFSHITZ et MAC LAREN (94).

La calcémie moyenne du groupe des malades est significativement plus basse que celle du groupe témoin (61), (19) :

Malades = 92,5 mg/l contre 97,3 mg/L pour les témoins (130)

Malades = 89,1 + ou - 0,88 contre 93,4 + ou - 0,65 pour les témoins (9).

Cependant la calcémie n'est que rarement abaissée ; certainement en raison de l'hyperparathyroïdisme secondaire dont l'existence est montrée chez certains malades sous anti-convulsivants (54), (55).

- * Les données concernant les variations de la *phosphorémie* sont divergents selon les auteurs.

Pour certains, il n'y a pas de variations significatives de la phosphorémie, RICHENS (130), VAS et PARSONAGE (162) et plus récemment CHRISTIANSEN (26) et MELSEN (114).

Pour d'autres auteurs, la phosphorémie est abaissée : chez 15 % des malades pour KRUSE (84) ; 30 % pour HUNTER (74), pour STAMP (153) et DE LUCA (39).

Il existe une différence significative du taux de la phosphorémie chez les malades 31,5 + ou - 1,5 et chez les sujets témoins 38,6 + ou - 1,3 pour BAUD L. (9).

- * Il existe une élévation des *phosphatases alcalines* qui sont retrouvés d'ailleurs avec une fréquence variable selon les auteurs : chez 29 % des malades traités, RICHENS (130), 24 % des malades pour HUNTER (74), 20 % pour WRIGHT (174), 16 % pour VAS et PARSONAGE (162), 78 % pour LIFSHITZ (94) et 42 % pour MELSEN (114).

La phosphatasémie moyenne des sujets traités est significativement plus haute que chez les sujets témoins (130) (9), (61), (44), (39).

Parmi les sujets qui ont des phosphatases alcalines sériques élevées :

39 % ont une hypocalcémie RICHENS (130) ; peut-être seulement 19 à 30 % de malades hypocalcémiques et 24 à 32 % d'hypophosphorémie, (9), (151), (61).

Pour certains auteurs, il n'y a pas d'élévation des phosphatases alcalines alors qu'il y a déjà des modifications osseuses décelables (25), (116).

Par fractionnement électrophorétique, on peut mesurer l'élévation de l'iso-enzyme hépatique et osseuse (91), (92). Dans de nombreux travaux, une élévation iso-enzyme hépatique est notée (130), (61), (94), (56), (19).

Pour RICHENS (130), parmi les 29 % des malades qui ont des phosphatases alcalines sériques élevées, dans les 2 / 3 des cas, il s'agit de phosphatases alcalines hépatiques et dans les 1 / 3 des phosphatases osseuses.

Pour HAHN (61), si le traitement anti-convulsivant est instauré depuis moins de six semaines, on ne trouve qu'une élévation de l'iso-enzyme hépatique. Lorsque le traitement date de plus de six semaines, on trouve une élévation des phosphatases alcalines osseuses. KRUSE (84) estime que le traitement doit dépasser 4 mois pour qu'apparaisse une élévation des phosphatases alcalines osseuses.

- * Les modifications de la *minéralisation osseuse* sont appréciées par différentes techniques.

Par des densométries directes (25), (96), (11) au niveau du calcanéum et de l'avant bras. On note que la minéralisation de l'os est plus faible chez les sujets traités par les anti-convulsivants de façon chronique que chez les témoins et ceci alors qu'il n'existe aucune perturbations de la calcémie et des phosphatases alcalines (25).

La mesure de la densité osseuse au niveau des deux avant-bras permet une évaluation du contenu minéral osseux ou B.M.C. et peut être mesurée par l'absorption de photons émis par l' I 125 (21), (76). Pour certains auteurs, il existe un abaissement du B.M.C. alors qu'il n'existe pas d'abaissement de la calcémie. La mesure du B.M.C. représente donc un indice très fin et très précoce (30), (133), (67).

Il existe une corrélation entre la modification du B.M.C. et l'importance du taux des médicaments anti-convulsivants dosés dans le sang.

CHRISTIANSEN C. (26), (27) montre que le degré de minéralisation remonte de façon significative sous vitamine D alors qu'il reste stable chez les témoins.

SOTIANIEMI E. A., 1972 (151) choisit comme critère de minéralisation le trabéculatation de l'extrémité du fémur. Il montre qu'il existe une corrélation entre la diminution de celle-ci et l'abaissement de la calcémie.

D'autres auteurs pratiquent des examens radiologiques systématiques des coudes, des poignets, des genoux et du pelvis chez l'adulte :

- STOGMANN, 1971 (152) trouve chez 22 % des malades traités par anti-convulsivants des signes radiologiques d'ostéomalacie.
- DE LUCA, 1972 (39) constate des signes radiologiques de rachitisme avec une fréquence particulière chez les enfants traités par anti-convulsivants.
- LASSKER G., 1971 (88) et LEFEBORE E.B. (90) remarquent un épaississement de la voûte crânienne du fait de l'augmentation de la largeur du

diploe. Cette anomalie ne s'accompagne d'aucun signe osseux et touche 16 % des enfants traités par diphénylhydantoïne pour KATTAN K.R. Selon LEFEBORE, cette anomalie osseuse s'accompagne d'une hyperphosphaturie.

- Par contre, pour BAUD L., 1974 (9), il n'y a pas de signe osseux alors que la calcémie et la phosphorémie sont abaissées et que l'on note chez les malades une élévation des phosphatases alcalines sériques.

**** L'exploration du métabolisme de la vitamine D.**

- * Un abaissement du *taux de 25 hydroxycholécalférol* chez les sujets traités par les anti-convulsivants est noté initialement par HADDAD et coll., 1971 (88), HAHN et coll, 1972 (62), (63), BELSEY R.E. (10), STAMP T.B.C., 1972 (153). Cette constatation est faite notamment en cas d'ostéomalacie (61), (57), (6).

Au cours d'études sur des séries d'épileptiques traités, le taux de 25 hydroxycholécalférol est abaissé chez 33 % des sujets (61), (153).

Il existe une corrélation étroite entre l'abaissement du 25 hydroxycholécalférol et la baisse de la calcémie (61), (153) ; cette corrélation existe également entre le taux du 25 hydroxycholécalférol plasmatique et le contenu minéral de l'os mesuré par densométrie (67).

- * Les explorations faites à l'aide de *vitamine D3 tritiée* montrent que la *demi-vie* de la vitamine D est diminuée de façon significative chez les sujets prenant un traitement anti-convulsivant ; abaissement de 50 % trouvé par HAHN, HADDAD et coll. (59), (60), (64).

Des résultats identiques sont donnés par GREENWOOD (56), GRUSON (57), GENEL (53) en cas d'ostéomalacie et de rachitisme aux anti-convulsivants. Lors d'une expérience sur les rats traités par le phénobarbital, SILVER et coll. (145) obtiennent des résultats identiques.

Cette perturbation du métabolisme de la vitamine D apparaît rapidement puisqu'on la retrouve après seulement 15 jours de traitement par le phénobarbital à la dose de 2 milligrammes par kilogramme et par jour chez des sujets témoins qui, auparavant avaient une exploration normale (64).

- * *Par chromatographie, après administration de vitamine D tritiée*, DE LUCA montre que les métabolites de la vitamine D se répartissent dans le sang en plusieurs pics. Le pic 3 correspond au cholécalférol inchangé, le pic 4 au 25 hydroxycholécalférol et le pic 5 aux divers dérivés dihydroxylés.

Cette étude par chromatographie est faite chez des sujets sous traitement anti-convulsivant ou chez l'animal après administration d'un traitement par diphénylhydantoïne ou phénobarbital. Une étude est faite in vitro, sur les systèmes enzymatiques hépatiques obtenus à partir du foie de rats préalablement traités par anti-convulsivants.

Pour GREENWOOD (56), au cours d'une ostéomalacie par prise prolongée de "glutéthimide", on n'observe pas d'anomalie dans la synthèse du 25

hydroxycholécalférol tritié à partir de vitamine D tritiée.

Par contre, pour HAHN (64), il y a disparition du pic 3, augmentation du pic 4 et apparition du pic 5 et d'autres pics 6 et 7. In vitro, apparition essentiellement de métabolites dihydroxylés donnant des pics 5, 6 et 7.

Pour VON HERRATH (168) l'exploration chez le rat par la vitamine D marquée est normale pour les rats traités par diphénylhydantoïne et les perturbations s'observent au cours de traitement par le phénobarbital. Il existe alors une augmentation du pic 4.

SILVER J. et coll. (145) obtiennent les mêmes résultats sur des rats traités par phénobarbital.

Pour GRUSON M. et coll (57) sous phénobarbital, il existe une augmentation du pic 4 qui persiste 24 heures et également une augmentation du pic 5. Sous diphénylhydantoïne ; il montre au contraire une diminution de la transformation de la vitamine D en 25 hydroxycholécalférol.

- ** Données histologiques quantitatives et dynamiques** chez les sujets ayant un traitement au long cours par les anti-convulsivants (durée du traitement supérieure à 10 ans), MELSEN F. et MOSEKILDE L. (108), (114).
- * Il existe des modifications significatives dans le groupe des sujets traités avec une augmentation des surfaces ostéoides (OS), une augmentation du volume ostéοide (OV), une augmentation des lacunes de résorption péri-ostéocytaire (POL), une baisse de la vitesse de calcification après double marquage par la tétracycline (CR).
- * Il existe une corrélation entre les modifications des paramètres histologiques et celles des paramètres sanguins : calcémie, taux des phosphatases alcalines sériques.
L'abaissement de la calcémie et l'augmentation des phosphatases alcalines sont significatifs dans le groupe des sujets traités par anticonvulsivants.
- * Enfin, pour chaque patient est fait un interrogatoire tendant à préciser ses conditions de vie. Ainsi, sont apparus les facteurs étiologiques susceptibles d'augmenter la fréquence des perturbations histologiques et biologiques qui peuvent être considérés comme des facteurs de risque.



CONDITION D'APPARITION DE CES PERTURBATIONS

Nous tentons de préciser comment certains facteurs étiologiques modifient la fréquence et l'intensité des signes précédemment décrits.

- ** L'âge,** si la fréquence des perturbations biologiques est comparable chez l'enfant et l'adulte, les signes radiologiques et cliniques se rencontrent plus volontiers chez l'enfant. Ceci tient vraisemblablement à l'augmentation des besoins en vitamine D et à une plus grande susceptibilité du squelette pendant la période de croissance.
- ** La durée du traitement.** Pour certains auteurs, la durée du traitement n'intervient pas dans l'intensité des perturbations cliniques ou biologiques (151), (27), (133), (114).
En fait, la plupart des auteurs étudient les conséquences pathologiques de traitements anti-convulsivants instaurés depuis plusieurs années et ces auteurs attachent une importance à la durée du traitement (84), (161), (61), (94), (130), (74), (151), (155), (27).
On constate, en effet que les ostéomalacies et rachitismes patents ne se voient que chez les sujets traités depuis de nombreuses années mais il existe des cas de rachitisme attribués aux anticonvulsivants chez les enfants de moins de 2 ans (32).
- *** En ce qui concerne les perturbations biologiques, certaines d'entre-elles peuvent se voir très précocement et même quelques auteurs tentent d'établir un ordre chronologique de leur développement (127) :
 - Le contenu minéral osseux mesuré par la technique de CAMERON est pour CHRISTIANSEN (133) un indice très précoce et très fin, précède l'élévation des phosphatases alcalines.
 - Quant à l'élévation des phosphatases alcalines sériques, nous voyons que dès la 4^{ème} semaine de traitement, il peut y avoir une élévation de l'iso-enzyme hépatique et à partir de la 6^{ème} semaine une augmentation de la fraction osseuse des phosphatases alcalines (61).
D'autres auteurs retiennent le délai de 4 mois (84).
 - La calcémie est longtemps conservée. La persistance d'une calcémie normale, est, d'ailleurs expliquée par l'existence d'une hyperparathyroïdie secondaire. La baisse de la calcémie, la déminéralisation osseuse et le développement de signes osseux d'hyperparathyroïdisme secondaire semblent être des signes tardifs.
- ** Influence du type de l'anticonvulsivant.**
 - *** Une observation d'ostéomalacie est rapportée chez un sujet traité par Gluthéthimide (56).
 - *** Les anti-convulsivants le plus souvent en cause sont : le phénobarbital, le diphenylhydantoïne, la Primaclone et le Phénéturide.

Il est difficile d'établir une corrélation entre l'importance des perturbations et le type de médicament utilisé (130) en raison de la fréquence des associations médicamenteuses.

Les avis sont différents suivant les auteurs : RICHENS (130) note une nocivité particulière du phénéturide et de la Primaclone par rapport au diphénylhydantoïne et au phénobarbital. VARKEY (161) remarque la toxicité supérieure du diphénylhydantoïne sur le carbamazépine.

En fait, il semble qu'on puisse classer selon leur toxicité par ordre décroissant le phénéturide, la primaclone, le diphénylhydantoïne et le phénobarbital. Par contre, l'éthosucinimide employé dans le petit mal ne semble pas agir sur le métabolisme phosphocalcique.

**** Dose thérapeutique et association médicamenteuse.**

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que l'importance des perturbations phosphocalciques et les risques d'ostéomalacie augmentent avec les doses d'anticonvulsivants absorbées (84), (130), (27).

- * Le dosage des anticonvulsivants est fait par la technique de LARSEN (87).
- * Par contre, pour MELSEN (108), il n'y a pas de relation entre les modifications osseuses et les concentrations sériques des médicaments. Il existe par contre, une corrélation entre l'importance des signes histologiques d'ostéomalacie trouvés par cet auteur et la mesure de la clairance hépatique au diphénylhydantoïne.

Dose journalière de diphénylhydantoïne

Concentration sanguine en diphénylhydantoïne

Quant à l'association de plusieurs médicaments, elle est reconnue comme un facteur aggravant (42), (94), (130), (151), (61), (114).

**** L'influence des conditions de vie.**

Dans une enquête récente de Mai 1975, MELSEN (108) met en évidence un certain nombre de facteurs de risque en ce qui concerne l'ostéomalacie des anti-convulsivants.

- * La susceptibilité au traitement est d'autant plus grande que *l'apport quotidien en vitamine D* est plus faible (161), (115), (101), (114).
D'ailleurs, la vitamine D donnée aux doses prophylactiques habituelles ne suffit pas dans certains cas à éviter l'ostéomalacie des anticonvulsivants (16). Il existe une relation entre l'apport quotidien de la vitamine D et le taux de 25 hydroxycholécalférol plasmatique chez le sujet soumis à un traitement anticonvulsivant. Pour MELSEN, il existe une corrélation entre ces deux paramètres et l'existence des signes histologiques d'ostéomalacie en cas de traitement anti-convulsivant.
- * *La diminution de l'exposition solaire* peut modifier l'incidence des anomalies phosphocalciques et histologiques dues au traitement anti-convulsivant

(161), (115), (149), (94), (101), (114).

Il existe une différence nette dans la fréquence des perturbations phosphocalciques entre les patients suivis en traitement ambulatoire et ceux hospitalisés en permanence dans les institutions pour épileptiques (130), HUNTER (74), CHRISTIANSEN 1973 (26), HAHN 1972 - 1975 (61).

Si, dans une population normale, il existe des variations saisonnières du taux de 25 hydroxycholécalférol sérique (102), celles-ci sont d'autant plus marquées en cas de traitement anticonvulsivant.

- * *Les facteurs infectieux* à répétition (124), (123) et *l'importance du déficit moteur* (116) sont retenus comme facteur aggravant par certains auteurs (124), (123).
Les états infectieux interviennent probablement en supprimant les sorties donc l'ensoleillement (131).
- * *Le facteur racial* rend compte d'une plus grande sensibilité des populations d'immigrants asiatiques, des noirs vivants dans les pays européens (127) (61).
- * Il peut également exister des *variations individuelles* de la susceptibilité au traitement anti-convulsivant soit que le sujet est plus sensible à l'action des anti-convulsivants sur les enzymes hépatiques HUNTER (74) ; soit parce qu'il a un capital calcique plus faible qui, selon CHRISTIANSEN (27) peut être évalué par densitométrie.
- * *L'association à une malabsorption* est notée par DENT (130) comme une cause d'ostéomalacie grave chez les patients traités par les anti-convulsivants.
- * Enfin, dans un travail récent MELSEN (114) note que lors d'un traitement anticonvulsivant au long cours, l'augmentation du volume ostéoïde est plus marqué chez *l'homme*, ce fait n'ayant d'ailleurs reçu aucune explication.



PATHOGENIE

* L'hypothèse d'un **trouble de l'absorption** de la vitamine D est soulevée par analogie avec le défaut d'absorption de l'acide folique décrit au cours des traitements anti-convulsivants et qui est responsable d'anémies mégaloblastiques (128), (53).

Cette hypothèse est réfutée par SCHAEFFER K. et coll. (140) qui montrent que l'absorption intestinale de la vitamine D tritiée est normale sous traitement par le phénobarbital.

* Il existe des **modifications du transport plasmatique** de la vitamine D du fait d'un traitement anti-convulsivant. Le phénobarbital peut intervenir en empêchant la fixation de la vitamine D ou 25 hydroxycholécalférol sur la globuline spécifique assurant leur transport plasmatique (64).

* La diminution du taux de 25 hydroxycholécalférol sérique fait penser que le diphénylhydantoïne se comporte comme un **substrat compétiteur** du cholécalférol au niveau des hydroxylases hépatiques (64).

* **L'hypothèse pathogénique** reconnue par tous comme la **plus probable** est celle d'une accélération du métabolisme hépatique de la vitamine D par un phénomène d'induction enzymatique.

- 1 – Cette hypothèse est suggérée par DENT (42) dès 1970. Il se base sur la parenté biochimique entre le cholécalférol et les hormones stéroïdiennes pour lesquelles ce phénomène est déjà connu, KUNTZMAN R. et coll. (86), (160), (85), CONNEY et coll. (30), (31), WERKE E. et coll. (170). Un phénomène analogue existe également pour le métabolisme intra-hépatique de la bilirubine, WILSON J.T., 1969 (171).
- 2 – Depuis de nouveaux arguments sont apportés en faveur de cette hypothèse parallèlement aux progrès effectués dans la connaissance du métabolisme de la vitamine D. De nombreux auteurs retiennent cette hypothèse (54), (155), (161), (64), (114), (3).
- 3 – Certains paramètres biochimiques permettent d'évaluer le degré de l'induction enzymatique au niveau des systèmes enzymatiques hépatiques. HUNTER (74) constate chez des enfants traités par les anti-convulsivants une élévation de l'élimination urinaire de l'acide D glucarique qui est un bon indice de l'induction enzymatique. Des constatations sont faites par MURCHINSON (116) qui retient comme indice de l'induction enzymatique :

élimination urinaire de l'acide glucarique

La valeur du rapport ; $\frac{\text{élimination urinaire de l'acide glucarique}}{\text{créatinine}}$

L'élévation de cet indice est d'ailleurs la seule perturbation biologique qu'il retrouve dans un groupe de 24 enfants épileptiques traités.

Pour GREENWOOD (56), quatre modifications biologiques traduisent chez les épileptiques traités un état d'induction enzymatique : l'élévation de l'excrétion urinaire d'acide D glucarique, l'augmentation de l'excrétion urinaire du 6 bêta hydroxy-corticol et du xylulose, l'abaissement de la demi-vie de l'antipyrine.

Enfin, pour MELSEN (114), la détermination de la cléarence hépatique du diphénylhydantoïne.

Dose journalière de diphénylhydantoïne

----- traduit bien le degré d'in-
Concentration sanguine en diphénylhydantoïne

duction enzymatique au niveau des enzymes hépatiques. En effet, la première étape du métabolisme du diphénylhydantoïne est une hydroxylation réalisée par les hydroxylases microsomiales.

- 4 – HAHN (59), (64), VON HERRATH (168), SILVER (145), GRUSON (57) montrent que la demi-vie plasmatique de la vitamine D 3 tritiée est nettement plus courte chez les malades traités aux anti-convulsivants ou chez les animaux recevant ces mêmes médicaments, l'absorption intestinale et l'élimination de la vitamine D n'étant pas modifiées (140), (106). De plus, il apparait, comme nous l'avons déjà noté (64), (168), (145), (57) des métabolites plus polaires en chromatographie donc plus hydroxylés. Parmi eux le 25 hydroxycholécalférol mais aussi des dérivés dihydroxylés qui, pour la plupart seraient inactifs (64).
- 5 – Les expériences faites in vitro sur les microsomes hépatiques de rats préalablement traités par phénobarbital donnent des résultats un peu différents (64).
On obtient rapidement la transformation du cholécalférol ou du 25 hydroxycholécalférol marqués en métabolites plus polaires (dérivés hydroxylés) alors que la transformation vitamine D3 en 25 hydroxycholécalférol ne semble pas accélérée (64).
Pour expliquer cette divergence entre les résultats expérimentaux in vivo et in vitro deux hypothèses sont émises :
 - Les microsomes hépatiques sont incapables d'assurer la 25 hydroxylation de la vitamine D in vitro. D'ailleurs, pour HORSTING la 25 hydroxylation a lieu au niveau des mitochondries et non des microsomes et n'est pas influencée par le phénobarbital (73).
 - Ou bien, la 25 hydroxylase est inhibée in vitro par l'apport de vitamine D. En effet, son action est "rétro-réglée" et inversement proportionnelle à la concentration en vitamine D (106).

A partir de ces résultats, l'hypothèse pathogénique de HAHN et coll. (59), (60), (64) peut être résumée ainsi :

- L'administration de médicament anti-convulsivant entraîne un état permanent d'induction du système enzymatique microsonial hépatique, le cytochrome P 450 (85) où s'effectuent les hydroxylations des substances de

structure stéroïdique et vraisemblablement de la vitamine D.

- Le 25 hydroxycholécalférol est lui-même transformé en dérivés métaboliques polaires qui ont une élimination urinaire et biliaire accélérée (64), (147). Ces métabolites polaires sont des dérivés inactifs de la vitamine D.
- Il existe, en conséquence une diminution du taux des métabolites actifs circulants.

***Cette hypothèse pathogénique est cependant partiellement contre-dite** par les travaux de SILVER (145), (147) et par VON HERRATH et SCHAEFFER K. (168), (139). Les hypothèses qu'ils avancent sont plus fragmentaires mais elles tentent d'expliquer les divergences entre plusieurs travaux expérimentaux.

- Ils retrouvent in vivo et in vitro une augmentation de la conversion de vitamine D 3 en 25 hydroxycholécalférol mais n'observent pas la formation de dérivés métaboliques polaires inactifs. Pour eux, il y a bien induction enzymatique mais elle ne porte que sur la 25 hydroxylation. Pour DE LUCA (36), la 25 hydroxylation de la vitamine D n'est pas modifiée par le phénobarbital. Et certains auteurs pensent que la diminution de l'activité vitaminique au cours des traitements anti-convulsivants (119) peut s'expliquer par des perturbations du métabolisme post-hépatique de la vitamine D. Il y a une perturbation de la production de 1 – 25 hydroxycholécalférol (120), (3), (28).
- Par ailleurs, VON HERRATH (168) montre que sous un traitement par le diphénylhydantoïne on n'observe pas les perturbations du métabolisme de la vitamine D apparues sous l'action du phénobarbital. Les seules anomalies constatées sous diphénylhydantoïne et sous phénobarbital sont : une diminution du volume hépatique, une diminution de la rétention calcique lors de l'administration de calcium 45.
- D'autres auteurs ont évoqué la possibilité d'une atteinte hépatique différente de l'induction enzymatique microsomiale.

Sous diphénylhydantoïne, BUCH ANDREASEN (19) note une augmentation de l'alamine amino-transférase en même temps que l'augmentation de la phosphatase alcaline hépatique.

GREENWOOD (56) note une augmentation de la leucine amino-peptidase et de l'amino-glutamyl transpeptidase pour GREENWOOD (56).

Ces données traduisent une atteinte des systèmes enzymatiques cytotitiques et mitochondriaux.

- Le développement des troubles du métabolisme phosphocalcique semble être pour d'autres auteurs indépendant d'un trouble du métabolisme de la vitamine D. CASPARY (23) montre qu'il y a chez les rats traités par diphénylhydantoïne

une diminution de l'absorption calcique alors que la synthèse du système protéique transporteur du calcium qui est indépendant de la vitamine D est normale. Il existe une inhibition par le diphénylhydantoïne de ce système transporteur (35), (54), (46), (42).

- Pour JENKINS, la grande fréquence de l'hypocalcémie comparé à la rareté des ostéomalacies s'explique par l'inhibition du rôle osseux de la PTH par le diphénylhydantoïne (75), (155).
- Enfin, certains auteurs mettent en doute l'existence même des ostéomalacies induites par le seul traitement anti-convulsivant.

LIVINGSTON en 1973 (99), (98) après étude de plusieurs milliers de patients traités en ambulatoire n'a pas observé d'ostéomalacie. On peut invoquer ici une différence dans les habitudes alimentaires et l'existence de doses élevées de vitamine D dans la ration alimentaire quotidienne. LIVINGSTON pense, d'ailleurs qu'à côté du traitement anti-convulsivant doivent intervenir d'autres facteurs pour le développement d'une ostéomalacie : non ensoleillement, immobilité, carence, malabsorption.

CLARK R.L. (29) et HARRISON (147) montrent qu'il est impossible de créer un rachitisme chez des rats par une simple administration d'anti-convulsivants de façon chronique.

Pour MURCHINSON L.E., 1975 (116), les modifications osseuses constatées chez des épileptiques prenant des anti-convulsivants ne subissent aucune modification sous vitamine D et ne se développent que dans le groupe des patients immobilisés du fait d'un déficit moteur. Les modifications radiologiques observées doivent donc être considérées plus comme une ostéoporose que comme une ostéomalacie.

La possibilité d'une ostéoporose due aux anti-convulsivants a déjà été envisagée par DENT 1966 (41) et 20 cas d'ostéoporose sans rachitisme sont rapportés par LIFSHITZ (94) qui pense qu'elle nécessite une confirmation histologique.



CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

LE TRAITEMENT CURATIF

** Différentes méthodes sont utilisées pour traiter les ostéomalacies attribuées aux anti-convulsivants.

- La vitamine D par voie orale pour la plupart des auteurs,
- La vitamine D par voie parentérale (153), (155),
- L'irradiation ultra-violette (42), (32) qui est considérée comme très efficace par STAMP (153) et DENT (42).
- En cas d'échec de la vitamine D, il semble logique d'employer le 25 hydroxycholécalférol puisqu'au cours de traitement anti-épileptique il y a un abaissement du taux sérique du 25 hydroxycholécalférol et un métabolisme plus rapide de celui-ci.
L'action du 25 hydroxycholécalférol est d'ailleurs plus rapide, plus puissante et plus durable que celle de la vitamine D, particulièrement en cas d'ostéomalacie induite aux anti-convulsivants (94), (153), (155), (151), (61).

** Les doses de vitamine D utilisées varient beaucoup :

- Dans certains cas, de petites doses suffisent ; autour de 1000 unités internationales de vitamine D par jour (55), (95), (115), (25), (46), (27).
- Mais, pour la plupart, l'apport vitaminique doit être supérieur à celui que nécessite l'ostéomalacie carentielle mais inférieur à celui demandé par un rachitisme vitamino-résistant (84), (16), (176), (32), (153), (155), (42), (103), (149), (74), (61), (97).
- L'apport thérapeutique nécessaire peut varier de 5000 à 50.000 unités internationales par jour pendant 3 mois.
En l'absence de lésion osseuse, 4000 unités internationales sont suffisantes ; dans le cas contraire, il faut recourir à des doses de 10.000 à 40.000 unités internationales au début du traitement.
- Pour le 25 hydroxycholécalférol, 10 à 40 gammas quotidiens pendant trois mois suffisent à obtenir une guérison (153), (155), pour LIFSHITZ F. (94), 50 gammas par jour suffisent.

** Dans un travail récent, en Mai 1975, CHRISTIANSEN C. et coll. montrent que la vitamine D2 et la vitamine D3 ont des effets thérapeutiques différents dans l'ostéomalacie engendrée par un traitement anti-convulsivant (28).

- La vitamine D3 ou le 25 hydroxycholécalférol a un effet seulement sur la normalisation de la calcémie.

La vitamine D2 est seule capable d'augmenter la minéralisation de l'os mesurée par densitométrie alors qu'elle n'a aucun effet sur la calcémie.

Cette observation soulève deux questions :

- Les vitamines D2 et D3 subissent-elles des transformations métaboliques identiques ? ,
- La vitamine D2 qui est une vitamine synthétique est-elle moins affectée par le phénomène d'induction enzymatique ? .

L'irradiation s'est révélée très efficace dans un cas d'ostéomalacie aux anti-convulsivants résistant à un traitement vitaminique par 750 microgrammes de vitamine D2 intra-veineuse, DENT (172). La guérison est obtenue avec 3 séances hebdomadaires à la dose maximale tolérable pendant 41 séances. STAMP (155) obtient la guérison d'un rachitisme induit au traitement anti-convulsivant par l'irradiation ultra-violette seulement. Le traitement consiste en 2 séances hebdomadaires de 14 minutes pendant cinq mois ; ensuite est instauré un traitement vitaminique D.

TRAITEMENT PREVENTIF

**Il cherche à éliminer dans les conditions de vie ce qui représente un facteur de risque : vie recluse, carence d'exposition solaire, ration alimentaire carencée en vitamine D.

**De plus, pour maintenir la guérison ou prévenir l'apparition, il apparaît logique de prévoir un apport supplémentaire en vitamine D (56). Celle-ci sera d'autant plus utile que les doses d'antiépileptiques sont fortes et que le sujet est de race noire ou un sujet transplanté et que l'exposition solaire est faible.

La dose efficace se situe autour de 4000 unités internationales par semaine (61).



CONCLUSIONS :

— Nous avons étudié l'ostéomalacie des anti-convulsivants à propos de 2 observations personnelles et d'une revue de la littérature.

— Les anti-convulsivants induisent souvent des perturbations des métabolismes du calcium, du phosphore et de la vitamine D, mais il est rare qu'ils provoquent une ostéomalacie (une vingtaine d'observations dans la littérature).

— Ces ostéomalacies ont les signes cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques des ostéomalacies vitamino-dépendantes. Elles s'observent chez des sujets des 2 sexes, de 16 à 60 ans, qui prennent au moins 2 anti-convulsivants depuis au moins 4 ans.

— Le diagnostic étiologique peut être affirmé s'il n'existe aucune autre cause habituelle d'ostéomalacie. Chez l'une de nos malades il est difficile de faire la part des anti-convulsivants puisqu'elle présentait aussi une malabsorption.

— L'hypothèse pathogénique reconnue comme la plus probable est celle d'une accélération du métabolisme hépatique de la vitamine D par un phénomène d'induction enzymatique. Mais d'autres mécanismes pathogéniques sont évoqués. Enfin certains auteurs pensent qu'à côté du traitement anti-convulsivant d'autres facteurs tels que anhélie, carence D, malabsorption doivent intervenir pour que l'ostéomalacie se développe.

— La maladie guérit par la vitamine D malgré la poursuite de l'administration des anti-convulsivants, à condition de donner cette vitamine à dose plus forte que dans les ostéomalacies carencielles.

Le Président de la Thèse

Professeur G. VIGNON

Vu, Le Directeur de l' U.E.R. Sud-Ouest

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le 12 Avril 1976

Professeur J. M. ROBERT

Le Président de l'Université Claude Bernard

Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ALBRIGHT F., and REIFENSTEIN E.
 Parathyroid glands and metabolic bone disease.
 1 Vol. WILLIAMS and WILKINS. Baltimore 1948.
- 3 — Anticonvulsant ostéomalacia. LANCET, 2, 805 - 806, 1972.
- 4 — Médicaments antiepileptiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Thérapeutique.
 25441 - B10 MASSON Ed. PARIS 1974.
- 5 — ARNAUD C.J., GLORIEUX F., SCRIVER CH.,
 Serum parathyroid hormone. Levels in acquired Vit D.
 deficiency of infancy.
 Pediatrics, 49, 837 - 840, 1972.
- 6 — AVIOLI L.V.,
 Vit D3 metabolism in man and its relation to disorders of mineral metabolism.
 Proceedings of symposium of the clinical aspects of metabolic diseases (Détroit
 1972). Excerpta Medica Amsterdam 1973.
- 7 — BALSAM Sand GARABEDIAN M., 25 OHCC.
 A comparative study in deficiency rickets and different types of resistant
 rickets.
 CLIN J. Invest, 5, 749, 1972.
- 8 — BARTTER F.C., et NEY R.L.,
 The effects of vitamin D on renal tubular function.
 in D. HIOCO L'osteomalacie 1967.
 MASSON Ed. Paris, 213 - 220, 1967.
- 9 — BAUD L., PAUNIER L., PREECE M.A., O'RIORDAN J.L.H., SIZONENKO P.C.,
 TCHICALOFF M.
 Concentrations plasmatiques de 25 OHCC et traitement anticonvulsivant.
 Schweiz Med. Wschr 104, N° 51, 1908, 1974.
- 10 — BELSEY R.E., DE LUCA H.F., POTTS J.T.Jr.
 A rapid assay for 25 OHCC vitamin D3 without preparative chromatography.
 J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 1046, 1974.
- 11 — BERGER G., et MUNDE B.,
 Knochenstrukturveränderung bei antikonvulsiver langzeitbehandlung.
 Deutsche Gesundheitswesen, 15, 1549 - 1551, 1970.
- 12 — BIASINI G.C.,
 Minerva paediat. 23, 1798, 1971.
- 13 — BLUNT J.W., TANAKA Y., and DE LUCA H.F.,
 The biological activity of 25 OHCC and metabolite of vitamin D3.
 Proc. Nat. Acad Sci U.S.A., 61, 1503, 1968.

- 14 – BORDIER P., METRAJT H., MIRAVET L., HIOCO D.,
Mesure histologique de la masse et de la résorption des travées osseuses.
Path. Biol., **12**, 1238, 1964.
- 15 – BORDIER Ph., TUN CHOT S., MARTIN J., QUEILLE M.L., HIOCO D.J.,
Minéralisation du tissu ostéoïde chez l'ostéomalacique induite par surcharge
phosphorée ou par la vitamine D3.
in D. HIOCO phosphate et métabolisme phosphocalcique.
Symposium international, **1** Vol., 342, PARIS 1970.
Expansion scientifique française ed., 79 - 88.
- 16 – BORGSTEDT A.D., BRYSON M.F., YOUNG L.W., FORBES G.B.,
Long term administration of antiepileptic drugs and the developement of
rickets.
J. of Pediatrics, **81**, 9 - 15, 1972.
- 17 – BOYLE I.T., GRAY R.W., OHMDAHL J.L., DE LUCA H.E.,
Calcium control of the "in vivo" biosynthesis of 1 - 25 dihydroxy vitamin D3
and 21 - 25 dihydroxycholecalciferol.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., **68**, 2131 - 2134, 1971.
- 18 – BOYLE I.T., OHMDAHL J.L., GRAY R.W., et DE LUCA H.F.,
The biological activity and metabolism of 24 - 25 dihydroxy vitamin D3.
J. Biol. chim., **248**, 4174 - 4180, 1973.
- 19 – BUCH ANDEASEN P., LUNGBYE J., ELLI TROLLE,
Abdormalities in liver function tests during long term diphenylhydantoin
therapy in epileptic out-patients.
Acta. Med. Scand., **194**, 261 - 264, 1973.
- 20 – CALLOW R.K., KODICEK E., THOMPSON G.A.,
Metabolism of triated vitamin D.
Proc. Roy. Soc. B., **164**, 1 - 20, 1966.
- 21 – CAMERON J.R., SORENSON J.,
1963. Measurement of bone mineral in vivo a improved method.
Science, **142**, 230, 1963.
- 22 – CARLSSON A., and LINDQUIST B.,
Comparaison of the intestinal and skeletal effects of vitamine D in relation
to dosage.
Acta Physiol. Scand., **35**, 54, 1965.
- 23 – CASPARY W.F.,
Inhibition of intestinal calcium transport by diphenylhydantoin in rat duodenum.
Naumym Schmiedeberg arch. pharmacol., **274**, 146 - 153, 1972.

- 24 – CHAPUY Paul.,
L'ostéomalacie.
A propos de 34 observations.
Thèse médecine LYON 1966.
- 25 – CHRISTIANSEN C., CHRISTIANSEN M., and coll.
Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsant therapy.
Br. Med. J., 3, 738 - 739, 1972.
- 26 – CHRISTIANSEN C., RODBRO P., LUND M.,
Effect of vit. D on bone mineral man in normal subject and in epileptic patients on anticonvulsants :
a controled therapeutic trial. Brit. Med. J., 2 (5860), 208 - 209, 1973.
- 27 – CHRISTIANSEN C., RODBRO P., MOGENS L.,
Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D.
Controlled therapeutic trial.
British medical journal., 4, 695 - 701, 1973.
- 28 – CHRISTIANSEN C., RODBRO P., MUNCK O.,
Actions of vitamins D2 et D3 and 25 OHD3 in anticonvulsant osteomalacia.
Bristish Medical journal, 2, 263 - 265, 1975.
- 29 – CLARK R.L., KUHN J.P., and DEJORNE G.A.,
Absence of ricket after chronic dilantin administration.
Experimental radiological observations in rats.
Invest Rad., 56, 152, 1971.
- 30 – CONNEY A.H., DAVISON C., GASTEL R., BURNS J.J.,
Adaptative increases in drug metabolizing enzyme induced by phenobarbital and other drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 130, 1 - 8, 1960.
- 31 – CONNEY A.H.,
1967. Pharmacological implications of micosonial enzyme induction.
Pharmacol. Rev., 19, 317, 1967.
- 32 – CORDELL D., OZSOYLU S., ROBINSON J.C.,
Pathogenesis of hypophosphatemia and hypophosphaturia with long term anticonvulsant.
J. of Pediatrics, 85, 288 - 289, 1974.
- 33 – COURPRON P.,
Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.
Thèse médecine LYON 1972.
- 34 – COUSINS R.J., DE LUCA H.F., SUDA T., CHEN T., and TANAKA Y.,
Métabolism and sub-cellular localisation of 25 OHCC in intestinal mucosa.
Biochemistry, 9, 1453 - 1459, 1970.

- 35 — DE LUCA H.F.,
New England J. of Medicine, **281**, 1103, 1969.
- 36 — DE LUCA H.F.,
in Astwood E.B. (ed). Recent progress in hormone research. Académic Press.
New-York, 479, 1971.
- 37 — DE LUCA.
A new look at an old vitamin.
Nutr. Rev., **29**, 179 - 181, 1971.
- 38 — DE LUCA H.F.
1-25 dihydroxycholécalférol : isolation, identification, regulation and mechanism of action.
In S. TAYLOR and W. HEINEMANN.
Endocrinology 1 Vol. Londres **452** - **467**, 1972.
- 39 — DE LUCA, MASOTTI R.N., PARTINGTON M.W.,
Altered calcium due to anticonvulsant drugs.
Dev. Med. Child. Neurol., **14**, 318 - 321, 1972.
- 40 — DENNIS N.R.,
Proc. R. Soc. Med., **65**, 730, 1972.
- 41 — DENT C.E., WATSON L.,
Post graduate medical journal, **42**, 581, 1966.
- 42 — DENT C.E., RICHENS A., and ROWE D.J.F., and STAMP T.C.B.,
Osteomalacie with long term anticonvulsant therapy in epilepsy.
Brit. Medical Journal, (4) 5727, 69 - 72, 1970.
- 43 — DENT, RICHENS, ROWE, STAMP.
Ostéomalacia and anticonvulsant drugs.
Nutr. Rev., **29**, 38 - 41, 1971.
- 44 — DHANDEKAR J.D.,
Phenobarbital and alkaline phosphatase.
J. Pediat., **83** (2), 353, 1973.
- 45 — FINKELMAN I., and ARIEFI A.J.,
J.A.M.A., **113**, 1209, 1942.
- 46 — FLURY W.,
Osteomalazie nach langdauernder antiepileptischer Behandlung.
Schweiz. Med. Wochenschrift., **102** (38), 1333 - 1338, 1972.

- 47 – **FRAME B.**,
hypocalcemia and osteomalacia associated with anticonvulsant therapy.
Ann. Int. Med., **74**, 294 - 295, 1971.
- 48 – **FRASER D.R.**, and **KODICEK E.**,
Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamine D
metabolite nature.
London, **228**, 764, 1970.
- 49 – **FREDERICH A.**,
La vitamine D, metabolisme, actions physiologiques et pharmacodynamiques.
Pathologie et Biologie, **13**, (7-8), 443 - 457, 1967.
- 50 – **FREDERICH A.**,
Les antiepileptiques. Pharmacologie médicale. Système nerveux central.
A.C.E.M.L. Editeurs, LYON, 1971.
- 51 – **FREDERICH A.**,
La vitamine D et ses metabolites.
Lyon Medical, **233**, 10, 1031 - 1041, 1975.
- 52 – **FROST H. M.**,
Tetracycline based histological analysis of bone remodeling.
Calc. Tiss. Res., **3**, 211, 1969.
- 53 – **GENEL M.**, **BERMAN P.H.**, **HAROW A.**, and **BONGIOVANNI A.M.**,
Vitamin D dependency with dibasic amino-aciduria associated with anticonvulsant
therapy.
Pediat. Res., **6**, 4, 1972.
- 54 – **GENUTH S.M.**, **KLEIN L.**, **RABINOVITCH S.**, and **KING K.C.**,
Ostéomalacia accompanying chronic anticonvulsant therapy.
J. of Clin. Endocrin. and Metabolic., **35**, 378 - 386, 1972.
- 55 – **GREENLAW R.**, **PRYOR J.**, **WINNACKER J.**,
Osteomalacia from anticonvulsant drugs therapeutic implications.
Clin. Res., **20**, 56, 1972.
- 56 – **GREENWOOD R.H.**, **PRUNTY F.T.G.**, **SILVER J.**,
Osteomalacia after prolonged glutethimide administration.
Brit. Med. J., **1** (5854), 643 - 645, 1973.
- 57 – **GRUSON M.**, **MIRAVET L.**, **RAMBAUD J.C.**, **HIOCO D.**,
Metabolism of cholecalciferol. Osteomalacia and barbiturates.
Procedings of the symposium on the clinical aspects of metabolic diseases.
Détroit 1972.
Ed. Excerpta Medica. Amsterdam 1973.

- 58 – HADDAD J.G., and OHYU K.J.,
J. Clin. Endocrin. Metab., **33**, 992, 1971.
- 59 – HAHN T.J., HADDAD J.G., et coll.
Phenobarbital induced acceleration of vit. D.
J. Clin. Invest., **49**, 39a, 1970.
- 60 – HAHN T. J., BIRGE S.J., SCHARP S.C., AVIOLI L.V.,
Vitamin D. metabolism and phenobarbital therapy. Clin. Research,
19, 50, 1971.
- 61 – HAHN T.J., et coll.
Effect of anticonvulsant therapy on serum 25 hydroxycalciferol levels in adults.
New England J. Med., **287**, 900 - 904, 1972.
- 62 – HAHN T.J., HADDAD J.G., et coll.
Clin. Res., **21**, 238, 1972.
- 63 – HAHN T.J.B., HENDIN A., SCHARP C.R., HADDAD J.G., 1972.
Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25 OH cholecalciferol levels in adults.
New England journal of medecin,
287, 900 - 904, 1972.
- 64 – HAHN T.J., BIRGE S.J., SCHARP C.R., AVIOLI L.V.,
Phenobarbital induced alterations in vitamin D. metabolism.
J. Clin. Invest., **51**, 741 - 748, 1972.
- 65 – HAHN T.J.,
Ann. Int. Med., **78**, 308 - 309, 1973.
- 66 – HAHN T.J., SCHARP C.R., AVIOLI L.V.,
Effect of phenobarbital administration on the sub-cellular distribution of vitamin D3
3H in rat liver.
Endocrinology, **94**, (6), 1489, 1974.
- 67 – HAHN T.J., HENDIN B.A., SCHARP C.R., BOISSEAU V.C., HADDAD J.G.
Serum 25 hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anti-
convulsant therapy.
New-England J. med., **292**, 550, 1975.
- 68 – HARRISON H.C., HARRISON H.E.,
Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium.
Amer. J. physiol., **208**, 370 - 374, 1965.
- 69 – HARRISON H.C., HARRISON H.E.,
Dibutryl cyclic AMP, vitamine D and intestinal permeability to calcium.
Endocrinology, **86**, 756 - 760, 1970.

- 70 – HARRISON H.E., and HARRISON H.C.,
Personnal communication. 1971.
- 71 – HIOCO D., MIRAVET L.,
Du nouveau sur la vitamine D. In Sde Sèze.
A' RYCKEWAERT, A' HUBAULT et M.F. KAHN.
L'actualité rhumatologique présentée au praticien.
PARIS, EXPENSION SCIENTIFIQUE FRANCAISE Ed., 286 - 291, 1967.
- 72 – HIOCO D.,
L'ostéomalacie.
Symposium. Centre du métabolisme phosphocalcique.
1 Vol. MASSON, 415, Paris 1967.
- 73 – HORSTING M.N., DE LUCA H.F.,
In vitro production of 25 OH cholecalciferol.
Biochem. Biophys. Res. comm., **36**, 251, 1969.
- 74 – HUNTER J., MAWELL J.D., and coll.
Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsant.
Br. Med. J., **4**, 204 - 204, 1971.
- 75 – JENKINS M.V., HARRIS M., WILLS M.R.,
Clinical science and molecular medecine,
45, 1, 1973.
- 76 – JENSEN H.C., CHRISTIANSEN I.F., LINDBJERG, MUNCK.
The mineral content in bone measured by means of 27,5 KeV radiation from
I 125.
Acta radiol. (Stockh) Suppl., **313**, 214 - 220, 1972.
- 77 – JONXIS J.H.,
Amino aciduria and rickets.
Helv. paediat. Acta, **10**, 245, 1955.
- 78 – KATTAN K.R.,
Calvarial thickening after dilantin medication.
Amer. J. Roentgenol., **110**, 102 - 105, 1970.
- 79 – KAZAMATSURI U.,
Elevated serum alkaline phosphatase levels in epileptic patients treated with
diphenylhydantoine.
On New-England J. Med., **283**, 1411, 1970.
- 80 – KLIPSTEEIN F.A.,
Subnormal serum folates and macrocytosis anémia caused by anticonvulsant
drugs therapy.
Blood, **23**, 68, 1964.

- 81 — KOCH.
Epilepsie,
13, 829 - 834, 1972.
- 82 — KODICEK D., LAWSON D.E.M., WILSON P.W.
Biological activity of a polar metabolit of vitamin D3.
Nature, 228, 763, 1970.
- 83 — KODICEK E.
Clinics in Endocrinology and metabolism,
1,, 1, 1972.
- 84 — KRUSE R.,
Osteopathien bei antiepileptischer langzentherapie.
Monatsschrift fur kinderheilkunde.
Berlin, 116, 378 - 381, 1968.
- 85 — KUNTZMANN R., JACOBSON M., SCHNEDMAN K., CONNEY A.H.,
Similarities between oxidative drug metabolizing enzyme and steroid hydroxylase
in liver microsomes.
J. Pharmacolog., 146, 280, 1964.
- 86 — KUNTZMANN R.,
Drugs end enzyme induction.
Am. Rev. Pharmacol., 9, 21 - 36, 1969.
- 87 — LARSEN N.E., NAESTOFT J., et HVIDBERG E.,
Clinica chirurgica acta, 40, 171, 1972.
- 88 — LASSKER G., DEGEN R., KOTHE C.,
Ossification disturbance in children under anti-epileptic treatment.
Confin. Neurol. (Basel), 33, 55, 1971.
- 89 — LAZAROFF J.L., FLETCHER B.D.,
Rickets and anticonvulsant therapy in children, a roentgenologic investigation.
J. Can. Ass. Radiol., 22, 144 - 147, 1971.
- 90 — LEFEBORE E.B., HOINING R.G., LABBE R.F.,
Coarse facies, calvarial thickening and hyperphosphatism associated with long
term anticonvulsivant therapy.
New-England J. Med., 286, 1301, 1972.
- 91 — LEJEUNE E., BOUVIER M.,
Study of coupled quantitative analyses of alkaline phosphatase and 5 nucleotidase
in osteopathology.
Lyon Med., 298 (15), 229 - 235, 1972.

- 92 — LEROUX M., PERRY N-F.,
Investigation on serum alkaline phosphatase in skeletal and hepatobiliary disease.
Clin. Biochem., 5 (4), 201 - 207, 1972.
- 93 — LEMAIRE V., RYCKEWAERT A.,
Ostéomalacie des anticonvulsivants, des anti-acides et des tumeurs mesenchymateuses
Actualité rhumatologique.
Expansion scientifique, Paris, 278 - 280, 1973.
- 94 — LIFSHITZ F., MAC LAREN N.K.,
Vitamin D dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children
receiving long term anticonvulsant therapy.
I A survey of 288 patients.
J. Med., 83 (4), 612 - 620, 1973.
- 95 — LIFSHITZ F., MAC LAREN N.,
Vitamin D2, dihydrotachysterol and 25 OH CC treatment of vitamin D dependency
rickets associated with anticonvulsant.
Fed. Proc., 32, 918, 1973.
- 96 — LINDE, et coll.
Bone density in patients receiving long term anticonvulsant therapy.
Acta Neuro. Scand., 47, 650 - 651, 1971.
- 97 — LINDE J.,
Vitamin D in patients on anticonvulsants.
Brit. Med. J., 4 (5839), 547, 1972.
- 98 — LIVINGSTON S.,
Comprehensive management of epilepsy in infants, childhood and adolescence.
CHARLES C. THOMAS PUBLISHER. SPRINGFIELD III, 1972.
- 99 — LIVINGSTON S., BERMAN W.,
Antiepileptic drugs and development of rickets.
J. Pediat., 82 (2), 347, 1973.
- 100 — — LUND J., DE LUCA H.F.,
Biologically active metabolites of vitamin D3 from bone, liver and blood serum.
J. Lipid. Res., 7, 739 - 744, 1966.
- 101 — MAC LAREN N., LIFSHITZ F.,
Vitamin D dependency rickets in institutionalized mentally retarded children on
long term anticonvulsant therapy.
II the response to 25 hydroxycholecalciferol and to vitamin D2.
Pediatric Res., 7 (11), 914 - 922, 1973.
- 102 — MAC LAUGHLIN M., RAGGATT P.R., FAIRENEY A., BROWN D.J., LESTER E.,
WILLS M.R.
Seasonal variations in serum 25 OH CC in healthy people. LANCET, 1, 536, 1974.

- 103 – MARSDEN C.D., REYNOLDS E.H., PARSON S.V., HARRIS R., DUCHEN L.,
Myopathy associated with anticonvulsant osteomalacia.
Brit. Med. J., 4 (5891), 526 - 527, 1973.
- 104 – MATHIEU H., CUISINIER–GLEIZES P., DULAC H., HEROUARD D.S., et ROYER P.,
Action toxique de la vitamine D sans hypercalcémie chez le rat parathyroïdectomisé.
Action sur la calciurie. Pathologie et biologie, 12, 688 - 702, 1964.
- 105 – MATSUDA I.,
Renal tubular acidosis and skeletal démineralization in patients on long term anticonvulsant therapy.
J. of Pediatric, 87 (2), 202 - 205, 1975.
- 106 – MAWER E.B., LUMB GA SCHAEFER K., STAMBURY S.W.,
The metabolism of isotopically labelled vit. D3 in man.
The influence of the stade of vit. D nutrition.
Clin. Sci., 40, 39 - 53, 1971.
- 107 – MELANCON M.J., DE LUCA H.F.,
Vit. D stimulated dependant adenosine triphosphatase in chick intestinal brush borders.
Biochemistry, 9, 1658 - 1662, 1970.
- 108 – MELSEN F., MOSEKILDE L.,
A quantitative analysis of bone changes following anticonvulsant therapy.
XIth European Symposium of calcified tissues.
ELSINORE DENMARK, 25 - 29, Mai 1975.
- 109 – MEUNIER P.,
La dynamique du remaniement osseux étudiée par la lecture de la biopsie osseuse.
Thèse médecine, Lyon, 1967.
- 110 – MEUNIER P., VAUZELLE J.L., VIGNON G.,
Les ostéoses décalcifiantes diffuses III ostéomalacies.
Documents histologiques, SANDOZ Edit., 1970.
- 111 – MEUNIER P., BERNARD J., VIGNON G.,
The measurement of periosteocytic enlargement in primary and secondary hyperparathyroidism.
ISRAEL, J. Med. Sci. ; 3, 482, 1971.
- 112 – MEUNIER P., EDOUARD C., COURPRON P., TOUSSAINT F.,
Morphometric analyses of osteoid in iliac trabecular Bone. Methodology.
Dynamical significance of the osteoid parameters.
In vitamin D and problems to uremie bons disease.
Walter de GRUYTER, Berlin, 149 - 155, 1975.

- 113 – MIRAVET L., GRUSON M.,
Les metabolites actifs de la vitamine D.
Actualité rhumatologique.
Expension scientifique ed., Paris, 270 - 275, 1972.
- 114 – MOSEKILDE L., and MELSEN F.,
Anticonvulsant osteomalacia determined by quantitative analysis of bone changes.
Population study and possible risk factors.
Acta med. Scand. in Press, 1975.
- 115 – MUNCH U.H., LUPI G., and KISTLER H.J.,
Osteomalazie und antiepileptika beitrage zur pathogenese.
Schweiz. Med. Wschr., 105, 608 - 615, 1975.
- 116 – MURCHISON L.E., BEWSHER P.D., CHESTERS M., GILBERT J., CATTO G.,
LAW E., MAC KAY E., ROSS H.S.
Effects of anticonvulsants and inactivity on bone disease in epileptics.
Post graduate Medical Journal, 51, 18 - 21, 1975.
- 117 – NEVILLE, and HOLDSWORTH E.S.
A "second messenger" for vitamin D.
FEBS Letters, 2, 313, 1969.
- 118 – NICOLAYSEN R.,
The absorption of calcium as a function of the body saturation with calcium.
Acta physiol. Scand., 6, 201, 1943.
- 119 – NORDIN, BEC.
In metabolic bone and stone disease.
CHURCHIL LIVINGSTONE. Edimbourg, 73, 1973.
- 120 – OHMDAHL J., HOLIK M., SUDA T., TANAKA Y., DE LUCA H.F.
Biochemistry, 10, 2935, 1971.
- 121 – OKAMURA W.H., NORMAN A.W., WING R.M.
Vitamin D., concerning the relation ship between molecular topology and
biological function.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 71 (10), 4194, 1974.
- 122 – PANSU D.
L'absorption intestinale du calcium.
Cahiers Médicaux Lyonnais, 50, 195 - 207, 1974.
- 123 – PARK E.A.
The influence of severe illness in rickets.
Arch. Dis. Childhood, 39, 369, 1954.

- 124 — PARK E.A.
The imprinting of nutritional disturbances on growing bone.
Pediatrics, **33**, 815, 1954.
- 125 — PONCHON G., DE LUCA H.F.
The role of the liver in the metabolism of vitamin D.
J. Clin. Invest., **48**, 1273 - 1279, 1969.
- 126 — PONCHON G., KEENAN A.L., DE LUCA H.F.
"Activation" of vitamin D by liver.
J. Clin. Invest., **48**, 20 - 32, 1969.
- 127 — PREECE M.A., FORD J.A., MAC INTOSH W.B., DUNNIGAN M.G., TOMLINSON S., O'RIORDAN J.L.H.,
Vit. D deficiency among asian immigrants to Britain.
Lancet, **I**, 907, 1973.
- 128 — REYNOLDS E.H., HALLPRIKE J.F., PHILLIPS B.M., MATTHEWS D.M.
Reversible absorption defect in anticonvulsant megaloblastic anaemia.
J. Clin. Path., **18**, 593 - 598, 1965.
- 129 — RICHENS A., ROWE D.J.F.,
Bri. J. Pharm., **40**, 593, 1970.
- 130 — RICHENS, and ROWE D.J.F.
Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs.
Brit. Med. J., **4**, 73 - 76, 1970.
- 131 — RICHENS A., ROWE D.J.F.,
Anticonvulsant osteomalacia.
Bri. Med. J., **4**, 684, 1971.
- 132 — RICHENS A., ROWE D.J.F.
Anticonvulsant hypocalcemia.
Bri. Med. J., **3** (5820), 234, 1972.
- 133 — RODBRO P., CHRISTIANSEN C., LUND M.
Development of anticonvulsant osteomalacia in epileptic patients on phenytoine treatment.
Acta Neurol. Scand., **50**, 527 - 532, 1974.
- 134 — ROWE D.J.F., STAMP T.C.B.
Anticonvulsant osteomalacia and vitamin D.
Brit. Med. Journal, **1** (5904), 392, 1974.
- 135 — ROYER P.,
Le metabolites de la vitamine D et leurs applications thérapeutiques.
Rev. Prat., **21** (27), 4059 - 4071, 1971.

- 136 – RUDRA H.N., DE S., RUDRA M.S.
Calcium metabolism in epilepsy.
New England Journal of medicine, 280, 1242, 1960.
- 137 – RYCKWAERT A.
L'ostéomalacie in physiopathologie des maladies des os et des articulations.
J.B. BAILLIERE Ed., Paris, 1970.
- 138 – SANTANGELO
J. of clin. Investigation, 51, 84a, 1972.
- 139 – SCHAEFER K., FLURY W.H., HERRATH D., VON KRAFT D., and SCHWEIN-GRUBER R.
Vitamin D stoffwechsel und antiepileptika.
Schweiz med. Wschr, 102 (7), 785 - 791, 1972.
- 140 – SCHAEFFER K., KRAFT D., VON HERRATH D., OPITZ A.
Intestinal absorption of vitamin D3 in epileptic patients and phenobarbital treated rats.
Epilepsia, 13 (4), 509 - 519, 1972.
- 141 – SCHACHTER D.
Vitamin D and the intestinal transport of calcium and phosphate.
In D. HIOCO. L'osteomalacie, MASSON ed., 199 - 212, Paris 1967.
- 142 – SCHMIDT F.
Osteopathien bei antiepileptisches dauerbehandlung.
Fortschritte der Medizin, 85, 381, 1967.
- 143 – SEZE (de) S., RYCKEWAERT A.
Les osteopathies de carence in maladies des os et des articulations.
FLAMMARION ed., 247 - 305, Paris, mise à jour 1975.
- 144 – SEZE (de) S., RUCKEWAERT A.
Vitamine D in maladies des os et des articulations.
2 Vol. FLAMMARION ed., 41 g. Paris mise à jour 1975.
- 145 – SILVER J., THOMPSON G.R., NEALE G., ORME M., DEVIES D., BRECKEN-RIDGE A.
Increased rate of metabolism of vitamin D3 in phenobarbitane rats.
Endocrinology, Abstracts, 43, London 1971.
- 146 – SILVER J., QUILL H., NEALE G., THOMPSON G.R.
Clinical Science, 43, 4, 1972.
- 147 – SILVER J., NEADLE G., DAVIES D.
Clinical Science, 42 (2), 12 ; 1972.

- 148 – SILVER J., DAVIES T.J., KUPPERSMITT E., ORME M., PETRIE A., VAJDA F.
Prevalence and treatment of vitamin D deficiency in children on anticonvulsant drugs.
Arch. Disease Childhood, 49 (5), 344, 1974.
- 149 – SINAI Roberto.
Etude de l'ostéomalacie induite par le traitement antiepileptique prolongé.
Thèse médecine Montpellier, dactylographiée, 1973.
- 150 – SISSONS H.A., HOLLEY K.J., HEIGHWAY J.
Normal bone structure in relation to osteomalacia.
In l'osteomalacie HIOCO D., ED. MASSON, 19 - 37, Paris 1967.
- 151 – SOTANIEMI C.A., HAKKARAINEN H.K., PURANEN J.A., LAHTI R.O.
Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy.
Ann. Internal, Medicine., 77, 389 - 394, 1972.
- 152 – STOGMANN W.
Ossifikation störungen bei antikonvulsilver langzeitbehandlung.
Padiat. Pädol., 6, 280 - 286, 1971.
- 153 – STAMP T.B.C., ROUND J.M., ROWE D.J.F., HADDAD J.G.
Plasma levels and therapeutic effects of 25 hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsants drugs.
Brit. Med. J., 4 (5831), 9 - 12, 1972.
- 154 – STAMP T.C.B.
Vitamin D metabolism recent advances.
Arch. dis. child., 48 (1), 2, 1973.
- 155 – STAMP T.C.B.
Effects of long term anticonvulsant on calcium and vitamin D metabolism.
Proc. Roy. Soc. med., 67 (1), 64 - 68, London 1974.
- 156 – TEOTIA M., TEOTIA S.P.S.
Rickets precipitated by anticonvulsant drugs.
AM. J. Dis. Child., 125, 850, 1973.
- 157 – THOMPSON G.R., LEWIS G., BOOTH C.C.
Absorption of vitamin D3 H3 in control subjects and patients with intestinal malabsorption.
J. Clin. Invest., 45, 337 - 343, 1966.
- 158 – THOMPSON G.R., NEALE G., LEWIS B., WATTS J.M., BOOTH C.C.
Plasma vitamin D like activity and vitamin D absorption in man.
In D. HIOCO. L'ostéomalacie.
MASSON Ed., 337 - 342, Paris 1967.

- 159 – THURMON T.F., ROBERTSON N., ANDERSON J.
Pediatrics, **81**, 547, 1972.
- 160 – TOMAN J.E.P.
In pharmacological bases of therapeutics.
L.S. Goodman and Gillman Ed., 215, New-York, Mac-Millan, 1965.
- 161 – VARKEY K., RAMAN P.T., BHAKTAVIZIAM A., TAORI G.M.
Ostéomalacia due to phenytoin sodium acase report with review of literature.
J. Neurol. Sci., **19** (3), 287 - 295, 1973.
- 162 – VAS C.J., PARSONAGE M.J.
Treatment of intractable temporal lobe epilepsy with pheneturide.
Acta Neurol. Scand., **43**, 580, 1967.
- 163 – VIGNON G., PANSU D.
Les ostéoses décalcifiantes par malabsorption de l'adulte.
Rev. Rhum., **36**, 663, 1963.
- 164 – VIGNON G., CHAPUY P., PANSU D.
Ostéomalacie. A propos de 45 cas.
Press. Med., **76**, 741 - 744, 1968.
- 165 – Metabolism of vitamin D.
New England J. Med., **287** (22), 1152, 1972.
- 166 – VIUKARI, et coll.
J. Mental. Deficiency research, **14**, 155, 1970.
- 167 – VIUKARI N.M.A., KAUKO K., TAMMISTO P.,
Anticonvulsant hypocalcemia.
Brit. Med. J., **2** (5816), 768 - 769, 1972.
- 168 – VON HERRATH D., KRAFT D., SCHAEFFER K., KOEPPE P.
Influence of phenobarbital and diphenylhydantoine on vitamin D metabolism and calcium retention in rats.
Res. Exp. Med., **158** (3), 194 - 204, 1972.
- 169 – WASSERMANN R.H., TAYLOR A.N.
Vitamin D3 induced calcium binding protein in chick intestinal mucosa.
Science, **162**, 191, 1966.
- 170 – WERK E.E.Jr., SHOLITON L.J., OLINGER C.P.
Amelioration of non tumorous cushing's syndrom by diphenyl hydantoine.
Androgens Norm. Path. Cond. Proc. Symp.
Steroid HORM 2 vol., **1**, 301, 1966.

- 171 – WILSON J.T.
Phenobarbital in the perinatal period.
Pediatrics, **43**, 324, 1969.
- 172 – WINNACKER J., HAHN T.J., et coll.
Clin. Res., **20**, 57, 1972.
- 173 – WOODS C.G., MORGAN D.B., PETERSON C.R., COSSMANN H.H.
Measurements of steroid in bone biopsy.
J. Path. Bact., **95**, 441 - 447, 1968.
- 174 – WRIGHT J.A.
Trinuride in the treatment of major epilepsy.
Epilepsia, **6**, 67, 1965.
- 175 – YOUNG.
New England Journal, **287** (22), 1152, 1972.
- 176 – YOUNG L.W., FORBES-BORGSTEDT, and BRYSON M.A.
Rickets and antiepileptic therapy.
Proceedings of the symposium on the clinical aspects of metabolic diseases.
(détroit 1972). Editor, Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- 177 – ZULL J.E., CZARNOWSKA – MISZTAL E., DE LUCA H.F.
Actinomycin D. inhibition of vitamin D action.
Science, **182**, 149, 1965.



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

I. L’OSTEOMALACIE 2

 — Définition
 Historique 2

 — Le Syndrome clinique, radiologique et anatomique commun
 à toutes les ostéomalacies 5

 — La vitamine D 9

 — Etiologies des ostéomalacies 14

II. LES OBSERVATIONS CLINIQUES 22

III. MEDICAMENTS ANTI-EPILEPTIQUES 28

IV. L’OSTEOMALACIE DES ANTI-CONVULSIVANTS 31

 — Constatations cliniques et biologiques 37

 — Condition d’apparition de ces perturbations 42

 — Pathogénie 45

 — Conséquences thérapeutiques 49

CONCLUSIONS 51

BIBLIOGRAPHIE 52



